



TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DU Pr G.-H. ROGER

ET DU PROFr LÉON BINET

TOME III

PHYSIOLOGIE DU FOIE ET DE L'APPAREIL URINAIRE

PAR M.M.

G. BIZARD, M. CHIRAY, L. CUÉNOT,
CH. DUBOIS, I. PAVEL, F. RATHERY,
G.-H. ROGER

MASSON & Cie ÉDITEURS

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME III

(DEUXIÈME ÉDITION)

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

TOME I. Physiologie générale.

TOME II. Digestion.

TOME III. Fonctions hépatiques et excrétion.

TOME IV. Les sécrétions internes.

TOME V. Respiration.

TOME VI. Circulation.

TOME VII. Les humeurs : Sang et lymphe, réactions d'immunité.

TOME VIII. Physiologie musculaire. Chaleur animale.

TOME IX. Physiologie nerveuse (1re partie).

TOME X. Physiologie nerveuse (2e partie).

TOME XI. Reproduction et croissance.

TOME XII. Physiologie comparée.

TOME XIII. Supplément.

LISTE DES COLLABORATEURS

J. Abelous, Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Ch. Achard, Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris.

Th. Alajouanine, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

L. Ambard, Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

R. Argaud, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

M. Arthus, Professeur honoraire à l'Institut de Physiologie de Lausanne.

E. Aubel, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

M[lle] E. Bachrach, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon.

E. Bardier, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

G. Battez, Professeur Agrégé de Physiologie.

Gabriel Bertrand, Professeur à la Faculté des Sciences et à l'Institut Pasteur.

Ivan Bertrand, Chef de Laboratoire à la Salpêtrière, Paris.

L. Justin-Besançon, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

A. Besredka, Professeur à l'Institut Pasteur de Paris.

H. Bierry, Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille.

E. J. Bigwood, Professeur de Chimie biologique à l'Université de Bruxelles.

Léon Binet, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

G. Bizard, Assistant de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.

† A. Blanchetière, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Marseille.

G. Bohn, Professeur honoraire à la Faculté des Sciences de Paris.

J. Bordet, Directeur de l'Institut Pasteur de Bruxelles, Prix Nobel.

Paul Boulanger, Chef des travaux de Chimie à la Faculté de Médecine de Lille.

G. Bourguignon, Chef de Laboratoire à l'Hôpital de la Salpêtrière, Paris.

F. Bremer, Professeur à la Faculté de Médecine de Bruxelles.

H. Busquet, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

H. Cardot, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Lyon.

F. Caridroit, Sous-Directeur de la Station Physiologique du Collège de France.

P. Carnot, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

P. Chailley-Bert, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Ch. Champy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

M. et M[me] Chauchard, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, Paris.

A. Chevallier, Professeur de Physique à la Faculté de Médecine de Marseille.

M. Chiray, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

P. Combemale, Professeur à la Faculté de Médecine de Lille.

L. Cornil, Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille.

† E. Couvreur, Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon.

L. Cuénot, Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.

L. DAUTREBANDE, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Liége.
† H. DELAUNAY, Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux.
† C. DELEZENNE, Professeur de Physiologie à l'Institut Pasteur de Paris.
A. DEMOLE, Professeur à la Faculté de Médecine de Bâle.
J. DEMOOR, Professeur de Physiologie à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
A. DESGREZ, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
† M. DOYON, Professeur honoraire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. DUBOIS, Professeur à la Faculté de Médecine de Lille.
Ph. FABRE, Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Lille.
R. FABRE, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.
M. FONTAINE, Assistant à la Faculté des Sciences de Paris.
H. FREDERICQ, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Liége.
J. FROMENT, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.
R. GARCIN, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. GARNIER, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
† L. GARRELON, Chef des travaux pratiques à la Faculté de Médecine de Paris.
J. GAUTRELET, Directeur de Laboratoire à l'École pratique des Hautes-Études, Paris.
R. GAYET, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. GIROUD, Professeur Agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris.
P. GLEY, Chef de travaux à la Faculté de Médecine de Paris.
J. GOURNAY, Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.
J. HAGUENAU, Médecin des Hôpitaux de Paris, Professeur Agrégé.
L. HALLION, Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique au Collège de France.
A. HAUTANT, Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
† E. HÉDON, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
L. HÉDON, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
H. HERMANN, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.
C. HEYMANS, Professeur de Pharmacodynamie à l'Université de Gand.
B. A. HOUSSAY, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences médicales de Buenos-Aires.
R. HUGUENIN, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
J. JOLLY, Professeur au Collège de France.
P. KARRER, Professeur à l'Institut de Chimie de l'Université de Zurich, Prix Nobel.
A. LACASSAGNE, Directeur du Laboratoire de Radiophysiologie de l'Institut du Radium.
P. M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L. LAPICQUE, Professeur honoraire de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
M. LAUDAT, Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.
H. LAUGIER, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.
J. LEFÈVRE, Agrégé de l'Université.
R. LEGENDRE, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, Paris.
A. LE GRAND, Professeur de Physiologie à la Faculté libre de Lille.
F. LEMAITRE, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
R. LERICHE, Professeur au Collège de France.
L. LESNÉ, Médecin des Hôpitaux de Paris

A. Leulier, Professeur à l'Institut de Chimie de l'Université de Lyon.

J. Lévy-Valensi, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

J. Lhermitte, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

M. Lisbonne, Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier et à l'Institut Pasteur.

J.-B. Logre, Médecin Chef de l'Infirmerie Spéciale de la Préfecture de Police. Paris.

P. Mathieu, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

Raoul M. May, Chef de Laboratoire à la Sorbonne.

J. Malméjac, Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille.

André Mayer, Professeur au Collège de France.

L. Merklen, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

P. Milian, Médecin des Hôpitaux de Paris.

J. Millot, Professeur de Biologie animale à la Faculté des Sciences de Paris.

M. Mosinger, Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille.

G. Mouriquand, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

M. Nicloux, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Miguel Ozorio de Almeida, Professeur à la Faculté de Médecine de Rio de Janeiro.

Ph. Pagniez, Médecin des Hôpitaux de Paris.

J. Parisot, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

I. Pavel, Médecin de l'Hôpital Colteu, à Bucarest.

N. Péron, Médecin des Hôpitaux de Paris.

† A. Pezard, Directeur-Adjoint à l'École des Hautes-Études. Paris.

H. Piéron, Professeur au Collège de France. Paris.

A. Pi Suñer, Directeur de l'Institut de Physiologie de Barcelone.

A. Policard, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.

† Ch. Porcher, Professeur à l'École Vétérinaire de Lyon.

Paul Portier, Professeur honoraire à la Faculté des Sciences de Paris.

E. Rabaud, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

F. Rathery, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

G. Richard, Ancien interne des Hôpitaux de Nancy.

Ch. Richet fils, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

H. Roger, Professeur honoraire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

G. Roussy, Recteur de l'Université de Paris.

D. Santenoise, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

† E. Schulmann, Médecin des Hôpitaux de Paris.

† J.-A. Sicard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

H. Simonnet, Professeur Agrégé à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

L. C. Soula, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

A. Strohl, Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

A. Szent-Gyorgyi, Professeur à l'Institut Med. Chem. de l'Université de Szeged. Prix Nobel.

Pierre Thomas, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Cluj.

A. Tournade, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.

R.-A. Turpin, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

M. Vagliano, Professeur Agrégé à l'Université d'Athènes.

E. Velter, Professeur Agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Verne, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Vignes, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
F. Vlès, Professeur à la Faculté des Sciences de Strasbourg.
H. de Waele, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Gand.
P.-Émile Weil, Médecin des Hôpitaux de Paris.
† G. Weiss, Professeur de Physique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
G. Welter, Assistant au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris.
E. Wollman, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.
Mme le Dr Zagdoun, Médecin-Assistant à l'Hôpital des Enfants-Malades.
E. Zunz, Professeur à l'Université de Bruxelles.

PRÉFACE DE LA DEUXIÈME ÉDITION

Fixer l'état de la Physiologie à un moment de son évolution ; indiquer à ceux qui veulent apprendre ou compléter leurs connaissances, la valeur des faits acquis et des résultats obtenus ; dévoiler à ceux qui désirent poursuivre des recherches, les imperfections et les lacunes de la science, tels sont les buts auxquels notre Traité s'est efforcé d'atteindre.

Mais les progrès s'accomplissent avec une telle rapidité, ils apportent de telles modifications aux conceptions et aux hypothèses qui semblaient les mieux édifiées, que les ouvrages ne tardent pas à vieillir. Un livre didactique doit être revisé tous les dix ou douze ans. C'est justement ce que le succès de notre Traité de Physiologie normale et pathologique *nous a permis de faire. Malgré leur fort tirage, les volumes s'épuisent vite. Deux ont déjà été réédités : ce sont les tomes VII et XI. Le tome VII consacré à l'étude du* Sang *et de la* Lymphe *avait paru en 1926 ; réédité en 1934, il a été soigneusement revu et considérablement augmenté : la première édition avait 502 pages ; la seconde en a 751. Le tome XI traitant de la* Reproduction *et de la* Croissance *a été encore plus rapidement épuisé : publié en 1927, il était réédité, comme le précédent en 1934. Aujourd'hui, c'est le tour du tome III, et, dans quelques mois, paraîtra une nouvelle édition du tome IV, publié comme le tome III, en 1928.*

Le tome IV est celui qui aura subi les plus profonds remaniements. Il expose, en effet, l'histoire des Sécrétions internes. *C'est assez dire*

qu'il est consacré aux questions qui ont été le plus ardemment étudiées en ces dernières années et qui se sont enrichies des plus intéressantes découvertes.

Pour avoir été moins retentissants, les progrès accomplis dans l'étude du Foie et des Reins n'en sont pas moins considérables. Aussi a-t-il fallu apporter au tome III de nombreuses modifications et même y ajouter des chapitres nouveaux. Le nombre des pages qui était de 744 en 1928, atteint aujourd'hui 1128.

Le foie est, comme on sait, le laboratoire central de l'organisme. Presque toutes les substances chimiques qui y sont introduites ou qui y prennent naissance, sont arrêtées par le foie et subissent dans son parenchyme de profondes modifications. Voilà comment les nombreux progrès que la chimie biologique a réalisés en ces dernières années, ont eu pour conséquence de mieux faire comprendre l'importance physiologique de cette glande.

Contrairement à ce qu'on avait cru jusqu'ici, le fonctionnement du foie n'est pas seulement réglé par les apports digestifs ou par les actions des divers organes, des glandes endocrines et du système nerveux. Un autre facteur intervient mis en évidence par les travaux de Forsgren et de ses collaborateurs. Le foie fonctionne suivant un rythme nychtémérique, indépendant de toute cause appréciable et comparable au rythme décrit chez les Invertébrés marins par Gamblee et Keeble, Bohn, Piéron, Martin. Ce qui nous apparaissait jusqu'ici comme un cas particulier, tend à devenir un mécanisme général. Fessard a démontré la périodicité fonctionnelle du système nerveux chez les Crustacés. Voici maintenant qu'on décrit chez les Vertébrés une périodicité fonctionnelle du foie entraînant secondairement une périodicité analogue du rein. C'est le début d'un chapitre nouveau, de Physiologie générale, qui promet d'être fort intéressant.

La chimie du foie s'est enrichie de nombreux travaux. Citons d'abord ceux sur l'accumulation et la transformation des hydrocarbures. C'est dans le foie, en effet, que le carotène β donne naissance à la vitamine A. C'est aussi dans le foie qu'on trouve des carbures, analogues aux terpènes végétaux, dont le mieux connu est le squalène. Ce corps peut subir une cyclisation et semble ainsi jouer un rôle important dans la formation du cholestérol.

L'histoire du cholestérol a été transformée en ces dernières années.

Cette substance, dont on décrivait surtout les méfaits, remplit un rôle physiologique considérable. Elle donne naissance aux acides biliaires, aux hormones génitales et aux hormones surrénales. Ainsi s'est ouvert un nouveau chapitre sur le rôle dévolu au foie dans la formation et l'accumulation des hormones et des vitamines. Réciproquement, les hormones interviennent, conjointement avec le système nerveux, pour réglementer le fonctionnement du foie.

Tous les chapitres consacrés à l'action du foie sur les glucides, les lipides et les protides ont été complètement remaniés. Le cycle uréique, arginine-ornithine-citrulline, qui s'accomplit sous l'influence de l'arginase, a été décrit avec détail.

Parmi les autres faits nouveaux, dont on trouvera l'exposé dans cette deuxième édition, nous signalerons : la découverte de l'héparine, qui intervient dans la coagulation du sang et celle du yakriton qui explique, d'après Sato et ses collaborateurs, l'action du foie sur les poisons ; les recherches sur la fonction thiopexique et le glutathion ; sur les œdèmes et leur production en fonction du rapport sérine/globuline ; les travaux sur l'acétonémie, en tête desquels ceux de Snapper, sur l'hématopoèse et le traitement des anémies par la méthode de Whipple.

Les nouvelles acquisitions de la physiologie comportent déjà de nombreuses applications médicales. Elles sont complétées par des recherches de pathologie expérimentale, dont on trouvera l'exposé dans deux chapitres ajoutés à cette édition, l'un sur les maladies expérimentales du foie, l'autre sur l'insuffisance hépatique. Ces deux chapitres, chapitres XXIV et XXV, terminent la première partie du tome III.

L'article sur la vésicule biliaire *et sur les* voies biliaires *a été, lui aussi, mis à jour. Certaines retouches s'imposaient pour exposer les récentes acquisitions qui ont complété nos connaissances sur la physiologie normale du cholécyste. Beaucoup de ces notions, qui avaient trouvé place dans la première édition de ce Traité, ont été confirmées et complétées par les travaux des dix dernières années. Parmi les précisions nouvelles qui ont été apportées, une place importante a été faite aux derniers travaux expérimentaux concernant le sphincter d'Oddi, dont le rôle apparaît de plus en plus intéressant dans la physiopathologie de certains troubles morbides qui, jusqu'à l'époque actuelle, étaient assez mal connus.*

La Physiologie du Rein *a fait l'objet, depuis la première édition, de travaux nombreux, dont quelques-uns sont d'une importance capitale. Aussi est-il peu de chapitres qui n'aient été plus ou moins modifiés. Le plan lui-même a été entièrement transformé : il comprend actuellement quatre parties bien distinctes : l'Histophysiologie du rein ; l'Urine et sa sécrétion ; les fonctions du rein en dehors de la sécrétion de l'urine ; l'Étude du rein au cours de diverses agressions expérimentales.*

Ainsi conçue, l'étude de la physiologie du rein gagne en clarté et permet un exposé complet de certaines données nouvelles.

Par contre, la question de la physiologie pathologique des néphrites, malgré son importance, n'a pas été abordée, car elle trouve mieux sa place dans les traités de pathologie.

La première partie *a trait à la structure du rein, à son histophysiologie, à sa composition chimique, avec de nouveaux chapitres sur l'étude du rein* in vitro *; sur la greffe et les cultures de l'organe.*

La deuxième partie *comprend l'étude de l'urine et de sa sécrétion.*

La théorie de Cushny, que le Traité de Physiologie *a été un des premiers à faire connaître en France, et qui a déjà été longuement étudiée et critiquée dans la première édition, a fait l'objet, dans ces dernières années, d'études fort importantes. Les très belles expériences de Richards sur l'urine glomérulaire de la Grenouille ont semblé tout d'abord donner aux travaux de Cushny des bases expérimentales nouvelles et nombreux furent et sont encore les partisans de la théorie sécrétion-réabsorption. En réalité, les dernières recherches sont loin de venir confirmer les vues de Cushny et Pol Gerard, dans son très beau rapport au Congrès de l'Association des Physiologistes, a été forcé de reconnaître, à la suite des critiques d'André Mayer, qu'on ne pourrait plus contester au tubule, comme le voulait Cushny, un rôle sécrétoire. Si l'on admet que la créatinine est à la fois sécrétée par le tubule et le glomérule, l'épreuve de Rehberg, — sur laquelle se fondent bien des physiologistes et des médecins pour édifier des théories physiopathologiques, perd toute valeur. La question de la sécrétion rénale est fort difficile à exposer clairement, car les données expérimentales sont nombreuses et contradictoires. Elle a fait l'objet, dans cette nouvelle édition, de nombreuses modifications et additions en rapport avec les travaux parus. Le paragraphe consacré aux lois des éliminations rénales*

d'Ambard a été peu modifié. Cependant, l'épreuve de Von Slyke et l'étude des clearance ont été exposées dans tous leurs détails.

La deuxième partie se termine par deux chapitres : l'un sur l'innervation rénale et l'autre sur la physiologie des diurétiques qui, tous deux, ont été profondément remaniés et considérablement augmentés.

La troisième partie *concernant les fonctions du rein en dehors de la sécrétion urinaire a été entièrement renouvelée. Le rôle du rein dans la sécrétion de l'ammoniac est longuement étudié ; les beaux travaux de* Polonovski *et de son école sont exposés avec détail et la question capitale de l'acidose rénale est longuement étudiée. Après l'étude de l'acide hippurique, de l'urochrome dans ses rapports avec la solubilisation de l'acide urique (Rangier), vient l'histoire des ferments et des propriétés diastasiques du rein, puis de la céto-dièrèse rénale. On est ainsi conduit aux sécrétions internes, à l'étude des autolysats et de leurs effets sur la pression artérielle. L'action du rein sur la genèse de l'hypertension, si combattue durant ces dernières années, regagne chaque jour du terrain. Les expériences de Goloblatt, de C. Heymans sur la sécrétion par le rein d'une substance hypertensive, sont venues lui donner un nouvel appui. Il en est de même de la question des néphrotoxines qui, après avoir été fort critiquée il y a plus de 30 ans, quand Castaigne et Rathery en abordaient l'étude, a été l'objet de travaux importants en Allemagne et au Japon.*

La quatrième partie *a trait à l'étude d'un certain nombre d'agressions expérimentales sur le rein : la glycosurie phlorizosidique a fait l'objet de recherches importantes, en ces dernières années, notamment de la part des physiologistes américains, car elle paraissait apporter certains appuis à la thèse de Cushny. Les chapitres concernant la néphrectomie, la ligature de l'uretère et des vaisseaux rénaux, sont en grande partie nouveaux ; les anastomoses uretéro-veineuses, les expériences de ligature temporaire de l'artère rénale suivant la technique de Goldblatt sont longuement étudiées. Après les chapitres concernant la transplantation des reins et l'hypertrophie compensatrice, l'article se termine par trois chapitres nouveaux : l'étude des néphrites expérimentales, la néphrite uranique et l'étude du rein dans l'inanition, la carence et l'avitaminose.*

De nombreuses figures nouvelles et originales illustrent cette

deuxième édition et contribuent à en faire une monographie dont notre exposé, quoique fort abrégé, permet de saisir l'importance.

De nombreuses adjonctions ont été faites aux articles Excrétion de l'urine *et* Prostate. *Nous signalerons spécialement l'exposé des derniers travaux sur la motilité de l'uretère et sur les modifications qu'y produisent les agents pharmacodynamiques et les recherches que le perfectionnement de la méthode graphique a permis de poursuivre sur les phénomènes électriques et l'activité uretérale.*

Le mécanisme d'ouverture du col vésical *au moment de la miction a été l'objet de discussions, auxquelles il est fait allusion dans le nouvel article ; cependant la question ne parait pas encore entièrement résolue.*

Des progrès importants ont été réalisés dans l'étude expérimentale de l'innervation vésicale et spécialement dans l'étude des conducteurs de la sensibilité vésicale et de la chronaxie.

La découverte et l'isolement de l'hormone mâle ont permis de mettre en évidence l'action de la sécrétion interne du testicule sur la prostate. *Appuyée sur quelques nouveaux faits expérimentaux, la théorie qui attribue une origine endocrinienne à l'hypertrophie prostatique, a connu un renouveau de succès. Mais l'existence d'une sécrétion interne prostatique reste toujours en discussion.*

L'analyse succincte et rapide que nous venons de faire des modifications et adjonctions apportées au présent volume permet de comprendre que c'est presque un ouvrage nouveau que nous offrons au public. Tout le texte a été revu et remanié de façon à refléter, autant qu'il est possible, l'état actuel de la science.

Malgré la revision que nous avons pu faire de quatre volumes, les progrès ont été tellement nombreux que des questions nouvelles sont nées qui n'ont pas trouvé place dans notre Traité *ou qui y ont été décrites d'une façon trop sommaire. Nous avons pensé que le moment était venu d'exposer ces faits nouveaux dans un volume complémentaire.*

Nos éditeurs, qui ne reculent jamais devant les plus grands sacrifices quand il s'agit d'entreprendre une œuvre utile, capable de rehausser le prestige de la Science française, n'ont pas hésité à engager les fonds nécessaires pour cette entreprise.

Deux volumes nouveaux vont paraître en 1939. L'un, qui est déjà

sous presse, constituera le tome XIII de la Collection. Ce sera le volume complémentaire, qui sera rédigé par nos anciens collaborateurs et par quelques collaborateurs nouveaux, qui ont bien voulu nous prêter leur précieux concours. On y trouvera les articles de MM. E. Aubel, G. Bertrand, P. Boulanger, E. Bigwood, F. Bremer, A. Chevallier, V. Demole, A. Giroud, P. Karrer, André Mayer, R. M. May, J. Millot, G. Mouriquand et A. Leulier, M. Ozorio de Almeida, Szent-Györgyi, Léon Binet et G. Weller, etc.

Dans les différents articles de notre Traité, une large place a été faite à la Physiologie Comparée. Mais les travaux sur la physiologie des Invertébrés sont tellement nombreux, tellement intéressants, tellement utiles pour qui étudie la physiologie et même la pathologie des êtres supérieurs, qu'il nous a semblé indispensable de consacrer à leur étude un volume spécial, volume supplémentaire qui formera le tome XII. Quand nous aurons dit que notre éminent collègue Portier a bien voulu se charger de le rédiger en entier, avec la collaboration de Fontaine, nous aurons fait comprendre l'importance de cette nouvelle publication, la première de ce genre qui paraisse en France.

Qu'il nous soit permis, en terminant, de remercier encore tous ceux qui nous ont aidés dans notre lourde tâche : nos éditeurs, dont le dévouement à la science est trop connu pour qu'on ait besoin de le rappeler ; nos collaborateurs anciens et nouveaux, français et étrangers, dont les remarquables articles ont assuré le succès de notre Traité de Physiologie normale et pathologique.

G.-H. Roger et Léon Binet.

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

G.-H. ROGER
Professeur honoraire de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

ET

LÉON BINET
Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris

TOME III

PHYSIOLOGIE DU FOIE ET DE L'APPAREIL URINAIRE

PAR MM.

G. BIZARD, M. CHIRAY, L. CUÉNOT,
CH. DUBOIS, I. PAVEL, F. RATHERY,
G.-H. ROGER

(DEUXIÈME ÉDITION)

MASSON ET C[ie], ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS, VI[e]
1939

PHYSIOLOGIE DU FOIE

Par G.-H. ROGER
Professeur honoraire de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

I

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Par son *origine embryogénique*, le foie est un simple diverticule de l'intestin moyen. Il se développe de bonne heure ; c'est le premier organe glandulaire qui se forme, et c'est celui qui acquiert dès le début de la vie, pour les conserver toujours, les plus grandes dimensions.

La phylogénie, confirmant les données de l'ontogénie, nous apprend que chez un grand nombre de Cœlentérés et de Vers, ainsi que chez certains Insectes, le foie est simplement constitué par quelques cellules appliquées sur le tube digestif. Puis un bourgeon se produit qui s'allonge et s'éloigne, bourgeon creux, glande tubulaire, qui sert à la sécrétion d'un liquide digestif et d'un liquide excrémentiel, ainsi qu'à l'accumulation et à l'élaboration des matériaux destinés à la nutrition. C'est l'homologue du foie et du pancréas, produisant une amylase, une sucrase, une cytase qui dissout la cellulose, une lipase, une trypsine, ou plutôt un trypsinogène qui est activé par une kinase intestinale.

Chez la plupart des Rayonnés et chez certains Vers, l'*hépato-pancréas* est simplement représenté par quelques amas de cellules ; chez d'autres êtres appartenant au même groupe, il est constitué par des cæcums qui s'ouvrent dans l'intestin moyen.

Chez les Crustacés, on trouve au commencement de l'intestin deux conduits excréteurs déversant un liquide analogue au suc pancréatique. La glande sert de réservoir au glycogène, surtout abondant pendant la période qui précède la mue ; et aux graisses qui, devant être utilisées par les glandes génitales, sont mises en réserve au moment de la reproduction.

Le foie des Mollusques se rapproche davantage de celui des Vertébrés. C'est une glande différenciée s'ouvrant dans l'intestin moyen et comprenant deux parties : l'une, servant à l'élaboration d'un liquide digestif, est formée d'une série de tubes sécréteurs ; l'autre est une glande intersti-

tielle où s'accumulent la matière glycogène et les substances calcaires : celles-ci sont contenues dans des cellules spéciales, où elles forment des boules brillantes de phosphate de chaux. Accumulée pendant l'été, cette substance servira à la réparation de l'écaille et, pendant l'hiver, à la production de l'épiphragme ; seulement tandis que l'épiphragme est formé de phosphate calcaire, la coquille est constituée presque exclusivement de carbonate, ce qui suppose une transformation préliminaire. Voilà déjà un exemple du rôle que joue le foie dans l'accumulation des réserves nécessaires à la nutrition et à la réparation de l'organisme.

L'analyse chimique démontre la présence du *fer* dans le foie des Mollusques alors que le sang renferme, à la place de l'hémoglobine, un composé cuprique, l'*hémocyanine*. Le résultat est intéressant, il établit l'indépendance des fonctions martiales du sang et du foie. Le fer, qui se trouve en abondance dans la glande, servira aux processus d'oxydation et, accessoirement, à la formation de la coquille. Transportant cette constatation aux animaux supérieurs, on peut en tirer des déductions sur le rôle fonctionnel du fer contenu dans le foie.

Chez la plupart des Invertébrés, la sécrétion hépato-pancréatique ne contient pas de substances comparables aux sels ou aux pigments biliaires. Mais le tissu hépatique renferme des pigments analogues aux pigments hépatiques des Vertébrés. On y trouve également un pigment ferrugineux voisin de la ferrine et un pigment soluble dans le chloroforme qui se rapproche du choléchrome.

Chez les Crustacés et chez certains Mollusques l'*hépato-pancréas* sert encore à l'absorption. Les matières alimentaires pénètrent dans l'intérieur des tubes, y subissent une transformation ultime et finalement sont absorbées. La glande hépato-pancréatique remplit donc quatre ordres de fonctions : elle solubilise les aliments, y compris la cellulose que les sucs des Vertébrés sont incapables d'attaquer ; elle les absorbe ; elle accumule les matériaux de réserve et les substances toxiques ; elle sert à l'élimination des substances excrémentielles.

Par sa structure et ses fonctions, le foie des Gastéropodes est bien supérieur au foie du dernier Vertébré, l'Amphioxus, simple cæcum s'ouvrant dans l'intestin moyen.

Chez tous les êtres inférieurs, le foie est une glande en tubes : une telle disposition se retrouve chez un certain nombre de Vertébrés, les Poissons et quelques Ophidiens, la Couleuvre par exemple ; on peut même arriver à la reconstituer chez les Mammifères.

En suivant l'évolution phylogénétique, on voit le pancréas s'individualiser. En même temps le rôle digestif du foie diminue et son rôle nutritif augmente. Malgré l'importance de la sécrétion biliaire, le foie des Vertébrés supérieurs a pour fonction principale d'arrêter, d'emmagasiner, de modifier ou de transformer les nombreuses substances que lui amène la veine porte.

De ces substances, les unes viennent d'être absorbées dans l'intestin. Ce sont les *produits alimentaires* qui ont été liquéfiés et rendus diffusi-

bles. Quelques-uns semblent suffisamment transformés pour pouvoir d'ores et déjà être offerts aux cellules et servir à leur nutrition. Les autres ont besoin de subir une modification ultime et c'est dans le foie, comme l'avait compris Galien et comme l'a démontré Cl. Bernard, que cette modification a lieu.

« Après que le foie, dit Galien, a reçu l'aliment déjà préparé d'avance par ses serviteurs et offrant, pour ainsi dire, une certaine ébauche et une image obscure du sang, il lui donne la dernière préparation nécessaire pour qu'il devienne aliment parfait. » N'est-ce pas la même idée que nous trouvons formulée par Cl. Bernard : « Lorsque les substances ont passé par la veine porte et par le foie, elles ont acquis la propriété de rester dans l'organisme et d'entrer comme éléments constituants dans le sang. »

Le tube digestif ne reçoit pas seulement des aliments. C'est une voie ouverte à un grand nombre de substances toxiques ; c'est une cavité où pullulent d'innombrables microbes qui produisent des poisons souvent fort énergiques : le foie intervient pour arrêter et détruire la plupart de ces substances dangereuses. Le sang de la veine porte lui amène encore les déchets de la vie cellulaire, et ces déchets, qui menacent d'engendrer une constante auto-intoxication, le foie est capable de les modifier, de les transformer en produits inoffensifs, parfois même en produits utiles.

Ces premières considérations nous montrent que le foie est une glande digestive, agissant par la bile sur certains aliments ; que c'est une glande nutritive, capable d'achever l'élaboration des matériaux utiles destinés à l'assimilation et de transformer les substances inutiles ou nuisibles provenant de la désassimilation. En accumulant certains produits d'origine alimentaire, le foie remplit le rôle d'un magasin ou d'un grenier, qui tient en réserve les substances nécessaires à la vie des cellules. En arrêtant les produits toxiques introduits accidentellement ou formés dans le tube digestif, il remplit le rôle d'une usine où viennent s'épurer les résidus malsains.

Le foie peut encore accumuler dans son réseau vasculaire des quantités considérables de sang. Il se comporte ainsi comme un barrage ou plutôt comme un réservoir qui régularise la circulation.

De toutes les fonctions du foie, la *sécrétion biliaire* est parfois considérée comme une des moins importantes. Cette assertion est inexacte. Il est vrai que la bile ne renferme pas de ferments digestifs. Mais elle est capable de favoriser l'action des différentes zymases, en neutralisant les acides qui proviennent de l'estomac ou qui sont produits par le dédoublement des graisses neutres et en exerçant une action zymosthénique, c'est-à-dire en renforçant l'action des lipases pancréatique et intestinale ; elle agit encore en activant la transformation et surtout l'absorption des graisses ; elle s'oppose à l'action coagulante de la mucinase et empêche la précipitation et la concrétion du mucus produit dans les parties supérieures de l'intestin ; elle entrave les putréfactions intestinales et, si elle ne possède pas de pouvoir antiseptique, exception faite de quelques

microbes, comme le pneumocoque ou le spirochète de l'infection ictéro-hémorragique qu'elle est capable de détruire, elle modifie le fonctionnement des bactéries putréfactives et neutralise les poisons que celles-ci peuvent élaborer.

Les sécrétions qui se déversent dans la cavité gastro-intestinale ont pour effet de rendre diffusibles les aliments ingérés ; les grosses molécules colloïdales sont disloquées et font place à des molécules plus petites qui s'infiltrent dans les parois intestinales pour gagner les chylifères et les radicules de la veine porte.

Si les aliments conservaient la propriété de diffusion qu'ils viennent d'acquérir, ils s'élimineraient à mesure qu'ils pénètrent dans l'économie. La formation et la rénovation du plasma deviendraient impossibles, et si, par extraordinaire, la vie pouvait se maintenir, ce serait à la condition qu'on introduisît constamment et continuellement des aliments dans le tube digestif. Toute réserve étant impossible, l'individu serait incapable de supporter le moindre jeûne. Le rôle du foie consiste justement à arrêter les substances diffusibles, à leur faire perdre le caractère qu'elles avaient acquis, à les ramener à l'état de substances stables ou tout au moins à l'état de grosses molécules. C'est aux cellules de Kupffer que revient le rôle d'arrêt des substances charriées par la veine porte ; c'est aux cellules hépatiques qu'appartient le pouvoir de transformer les substances arrêtées dans le foie.

Prenons comme exemple la *fonction glycogénique*. Dans l'intestin, les glucides colloïdaux, dont l'amidon est le principal représentant, ont été hydrolysés. Ils ont été transformés en sucres et les différents sucres, ingérés ou produits, ont été finalement amenés à l'état d'hexoses. C'est ici qu'intervient le foie. Les cellules de Kupffer arrêtent les hexoses que dans la période digestive la veine porte contient en excès ; les cellules hépatiques les déshydratent et, par polymérisation, les transforment en un colloïde, plus ou moins analogue à l'amidon, le glycogène. Puis, quand le sucre du sang diminue, ce qui a lieu, par exemple, pendant le travail musculaire ou pendant le jeûne, le foie transforme, par hydratation et dislocation, le glycogène en glucose et livre ce corps diffusible au sang qui l'emporte vers les cellules.

Ainsi le foie est capable d'accomplir deux processus diamétralement opposés : il peut déshydrater le glucose et le polymériser ; hydrater le glycogène et en dissocier la grosse molécule. Cette double action est due à un ferment, à un seul et même ferment, qui agit tantôt dans un sens, tantôt dans un autre, et tend à établir un état d'équilibre entre les substances qui sont en présence.

Ce n'est pas seulement sous forme de glycogène que le glucose s'accumule dans le foie. Bierry et Rathery ont montré que cet organe renferme une réserve de glycoprotéides qui explique le maintien de la glycémie dans des limites normales, alors même que le glycogène hépatique a presque complètement disparu.

Si, le plus souvent, le foie transforme le glycogène en glucose, il est capable, dans d'autres circonstances, de le transformer en acide lactique et, ce qui est plus important, de transformer l'acide lactique en glucose et en glycogène. C'est un nouvel exemple d'actions réversibles.

Le foie possède encore la propriété de former avec le glycogène de l'*acide glycuronique*. Cette transformation s'accomplit, le plus souvent, au moyen d'une combinaison avec diverses substances, dont quelques-unes sont toxiques. Le chloral, le camphre, les aldéhydes, les acétones, certains corps aromatiques, benzol, phénol, indol, toluol, divers alcaloïdes, en s'unissant avec le glucose pour former des acides glycuroniques conjugués, perdent leur toxicité et s'éliminent facilement par l'urine. Ainsi une formule chimique rend compte de certains faits expérimentaux démontrant que si le foie est capable de neutraliser des poisons, c'est seulement quand son parenchyme contient du glycogène.

De même que sur les glucides, le foie agit sur les *lipides*. Si les graisses neutres passent, presque en totalité, dans les chylifères et, déversées dans la veine sous-clavière gauche, arrivent tout d'abord au poumon qui en fixe une forte proportion, la glande hépatique n'en joue pas moins un rôle important, car elle arrête les gouttelettes de graisses émulsionnées que contient le sang de la veine porte pendant les périodes digestives. Elle arrête aussi les savons et cette action est d'autant plus importante que les savons sont toxiques ; les expériences de Munk et celles de Brothier ne laissent à cet égard aucun doute. Mais ce qui s'accumule dans le foie, ce ne sont pas les savons, substances nuisibles et d'ailleurs diffusibles. Le foie accomplit une nouvelle synthèse qu'il pourra détruire plus tard : il l'accomplit en unissant les savons à du glycérol, ce dernier provenant du glycogène.

Bien que plus complexe, l'action du foie sur les *matières azotées* est comparable à son action sur les glucides et sur les lipides. C'est le grenier où l'organisme puise toutes les substances dont il a besoin.

Le foie arrête et modifie un grand nombre d'*albumines* : il retient les traces de *peptones* qui ont pu traverser les parois intestinales. Il agit sur les *acides aminés*, dont quelques-uns sont dégradés, tandis que d'autres servent à reconstituer des matières protéiques.

Par les nombreux *ferments* qu'il renferme, le foie intervient dans toutes les mutations organiques. Faisant l'histoire de ses fonctions, nous serons forcé de passer en revue l'évolution de la plupart des substances que la chimie biologique nous a fait connaître. Il n'y a pas un processus ressortissant à la nutrition et à la dénutrition où le foie n'intervienne.

Les ferments hépatiques expliquent les phénomènes d'*autolyse*, qu'on étudie si facilement en conservant aseptiquement un foie prélevé sur un animal qu'on vient de sacrifier. Les transformations qui se produisent sont analogues à celles qui surviennent pendant la vie, au cours de la désassimilation. Leur étude éclaire un grand nombre de points obscurs.

Les produits autolytiques qui prennent naissance dans toutes les cel-

lules de l'organisme subissent, pour la plupart, des modifications profondes dans le foie. Cet organe joue un rôle important dans la formation de l'*urée*, dans la formation et la destruction de l'*acide urique*, dans la *sulfo-conjugaison* des substances aromatiques. Il agit sur les *globules rouges*. Chez l'embryon, il contribue à leur formation ; chez l'adulte, il collabore à leur destruction et à leur rénovation grâce au fer qu'il met en réserve et qu'il renferme en telle quantité qu'on a pu lui assigner une *fonction martiale*.

On peut aussi décrire une *fonction chromogène* ou *chromopexique*. Le foie est, en effet, capable d'arrêter, de transformer et d'éliminer par la bile, les pigments les plus divers, introduits du dehors ou formés dans l'organisme.

Le foie contribue encore à la production de toute une série de substances qui interviennent dans la *coagulation du sang*. Il joue un rôle important dans la formation des *anticorps*.

En emmagasinant et modifiant un grand nombre de substances formées dans l'organisme ou introduites du dehors, en arrêtant la plupart des matières qui proviennent de l'intestin et sont charriées par la veine porte, le foie remplit un *rôle protecteur* d'une importance capitale. Les troubles qui caractérisent l'*insuffisance hépatique* doivent être attribués à une auto-intoxication, dont les travaux modernes nous permettent de saisir le mécanisme.

Ce n'est pas seulement contre les matières solubles que le foie protège l'organisme. Il possède encore la propriété d'arrêter au passage certains *microbes*. Les uns sont détruits dans son parenchyme ; les autres s'éliminent par la bile. Mais leur passage dans les voies biliaires peut devenir le point de départ d'accidents, et aboutir au développement d'une angiocholite ou d'une cholécystite suppurée.

Ces considérations préliminaires établissent que le foie constitue une véritable barrière placée sur le trajet des substances que charrie la veine porte. Il en retient une partie, empêchant une arrivée trop brusque dans la circulation générale des substances absorbées dans l'intestin ; il réglemente leur introduction dans l'organisme ou bien il les transforme en des corps peu diffusibles et les emmagasine pour les livrer ensuite, suivant les besoins de l'économie. Il complète l'élaboration des matériaux d'origine alimentaire et leur fait subir les mutations ultimes qui leur permettront de servir à la nutrition ; il rend inoffensives certaines substances nuisibles ou toxiques et achève ainsi de protéger l'économie contre les intoxications exogènes et les auto-intoxications.

Les substances qui ont échappé à l'action du foie passent dans la circulation générale et lui sont ramenées par l'artère hépatique et la veine porte. Étant plus diluées, elles seront encore plus facilement retenues. Voilà pourquoi la fistule d'Eck, c'est-à-dire l'abouchement de la veine porte dans la veine cave, n'équivaut pas à la suppression du foie. Les substances absorbées dans l'intestin entrent d'emblée dans la circula-

tion générale et peuvent produire des effets toxiques. Mais elles reviennent au foie, dont l'action, pour ne pas être aussi immédiate, ne s'en fait pas moins sentir.

Il ne faut pas croire cependant que ce rôle protecteur soit l'apanage exclusif de la glande hépatique. Presque toutes les cellules coopèrent au même but. C'est une propriété générale qui semble avoir acquis une importance prépondérante dans trois organes : le foie, le poumon, le rein.

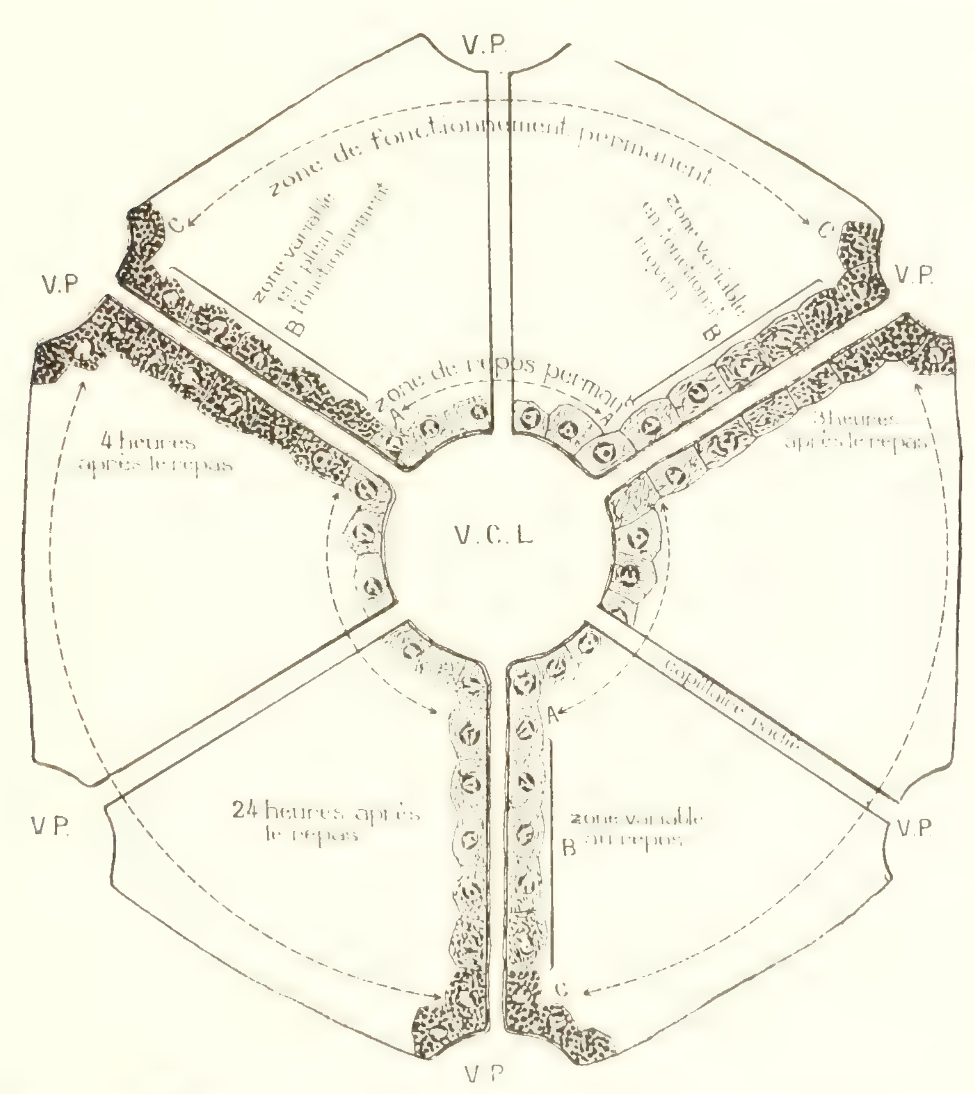


Fig. 1. — Schéma indiquant le mode de fonctionnement histophysiologique du lobule hépatique (d'après R. Noël).

Le foie est surtout capable de transformer les substances toxiques. Son rôle éliminatoire, pour être réel, est peu important, d'autant moins important que la bile est un liquide partiellement récrémentitiel et que les substances rejetées par le foie dans l'intestin lui reviennent facilement par la veine porte. Le poumon et le rein sont, avant tout, des émonctoires. Mais ils peuvent aussi agir chimiquement sur certains poisons.

Le fait est depuis longtemps démontré pour le rein ; il est également vrai pour le poumon qui constitue une deuxième barrière, capable d'arrêter les poisons qui ont échappé à l'action protectrice du foie. C'est la dernière étape que devront franchir les diverses substances contenues dans le sang veineux avant de pénétrer dans le système artériel et d'être distribuées à toutes les cellules de l'économie.

Les phénomènes chimiques qui se produisent dans le foie sont pour la plupart *exothermiques*, c'est-à-dire qu'ils dégagent de la chaleur. Cl. Bernard a démontré, depuis longtemps, que le sang des veines hépatiques est plus chaud que le sang de la veine porte. C'est à la sortie du foie que la température du sang est le plus élevée. Aussi la destruction de la glande entraîne-t-elle l'hypothermie.

L'histo-physiologie a permis de constater que les cellules des lobules hépatiques ne sont pas toutes simultanément en travail ou en repos. Noël (1) décrit dans chaque lobule trois zones parenchymateuses qui sont à des degrés divers d'activité fonctionnelle. La zone péri-sus-hépatique est à l'état de repos permanent. Pendant la période digestive, alors que les autres cellules sont bourrées de granulations représentant des chondriosomes chargés de produits élaborés, les éléments les plus internes des travées hépatiques sont dépourvus de toute activité élaboratrice. Ce sont des éléments de réserve qui n'entrent en jeu que dans certains cas, quand, par exemple, les matériaux nutritifs sont surabondants ou que les autres parties du foie sont lésées.

A cette zone de repos permanent, s'oppose une zone péri-portale à fonctionnement permanent. Chez l'animal à jeun depuis 24 heures, les cellules péri-portales sont les seules qui témoignent encore d'une certaine activité et fabriquent, au moyen d'un matériel restreint, les substances nécessaires au maintien de la vie.

La région moyenne est la zone de fonctionnement variable, qui travaille avec intensité pendant la période digestive, mais n'entre en action qu'après la zone péri-portale. Le lobule hépatique travaille de la périphérie vers le centre.

Rythme fonctionnel du foie. — Les travaux de Forsgren (2) et de ses collaborateurs, en tête desquels Holmgren (3), ont apporté une contribution fort intéressante à l'étude des rythmes fonctionnels du foie. Ainsi, la pénétration des graisses dans les cellules épithéliales procède par étapes en rapport avec les diverses heures de la journée. Le maximum se produit pendant la nuit.

(1) R. Noël et M. Rosier. Application de quelques données récentes relatives à l'histophysiologie de la cellule et du lobule hépatique. *La Presse Médicale*, 6 septembre 1924, p. 732.

(2) Forsgren. *Ueber die Rhythmik des Lebenfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes*. Un vol. de 56 pages, Stockholm, 1935.

(3) H. Holmgren. Studien über 24-stundenrhythmische Variationen des Darm-, Lungen- und Leberfetts. *Acta med. Scand.*, 1936, t. LXXIV, pp. 1-[illegible]

Faisant varier les heures des repas et les heures du travail, on ne modifie en rien ce rythme spécial, conditionné par des facteurs endogènes.

Étudiant par les méthodes histologiques et chimiques l'accumulation de la graisse dans le foie, Forsgren observe que cette substance est surtout abondante à la périphérie des lobules entre 14 et 18 heures et tend à occuper la partie centrale entre 22 heures et 2 heures.

Encore plus intéressants sont les résultats obtenus en appliquant les mêmes méthodes à l'étude du glycogène. Cette substance s'accumule dans le foie à la fin de la journée et au commencement de la nuit, à partir de 14 heures jusqu'à 24 heures. Puis elle diminue à partir de 2 heures du matin pour tomber à un minimum vers midi. On est ainsi conduit à diviser le fonctionnement glycogénique en deux périodes : la première où le foie fixe du glycogène en même temps que de l'eau : c'est la période d'activité assimilatrice ; la seconde où il rejette l'eau avec les diverses substances qui y sont dissoutes : c'est la période de désassimilation ou période d'activité sécrétoire.

Ces résultats expliquent la variabilité des effets produits par les injections d'insuline. Forsgren, en collaboration avec Holmgren, Wilander et Agren, opère sur dix lapins qui reçoivent, après 24 heures de jeûne, 1/2 centimètre cube d'une solution d'insuline contenant 2 unités 1/2. Les animaux dont le foie était riche en glycogène, c'est-à-dire se trouvait à la phase assimilatrice, ne réagirent presque pas : ceux qui se trouvaient à la période désassimilatrice, réagirent nettement. L'examen des résultats établit que la sensibilité individuelle ne dépend pas de l'alimentation : elle est en rapport avec l'activité rythmique.

Les mêmes cycles fonctionnels ont été observés par Holmgren, Holmquist, Agren, Wilander et Jorpes chez les rats et les souris. Ils persistent pendant le premier jour de jeûne ; mais, d'après Higgins, Berkson et Flock, ils cessent de se produire dès le deuxième jour.

Étudiant la sécrétion biliaire, E. Forsgren constate que ses variations journalières ne dépendent pas de l'alimentation. Elles sont en rapport avec les alternances d'activité des fonctions hépatiques, la sécrétion de la bile se produisant pendant la phase de désassimilation.

Ce qui n'est pas moins intéressant, c'est que le fonctionnement rythmique du foie influence la sécrétion rénale. Gerritzen a fait des observations sur 42 personnes et a constaté que la diurèse est plus intense entre 1 heure du matin et 13 heures qu'entre 14 et 24 heures. L'ingestion de liquide, dont on faisait prendre 75 centimètres cubes toutes les heures, la position du corps, les repas, le sommeil, la température extérieure, les facteurs climatiques, les variations de la pression sanguine n'exercent aucune influence. La sécrétion rénale, conditionnée par les fonctions rythmiques du foie, est en accord avec le cours que suit la glycémie en 24 heures. Il y a donc lieu d'admettre l'existence d'une hyperinsulinémie dans la période qui s'étend de 7 ou 9 heures à 14 heures.

Les diverses substances excrémentielles, notamment les déchets azotés et l'urobiline, obéissent aux mêmes règles que la diurèse, et sont rejetées suivant le même rythme.

Les épreuves de surcharge aqueuse permettent d'apprécier le fonctionnement hépatique, car le foie malade accumule moins d'eau pendant la nuit et fabrique moins d'urée, le diurétique physiologique qui assure la collaboration du foie et du rein.

Ainsi les recherches, dont Forsgren a été l'initiateur, semblent avoir une portée générale. Les résultats obtenus se vérifient chez les diverses espèces animales et tendent à prouver l'existence de variations nychthémériques analogues à celles qu'on observe chez les animaux inférieurs.

II

POIDS ET VOLUME DU FOIE

Le foie des Vertébrés est la glande de beaucoup la plus volumineuse de l'économie. Son poids est variable et, chez une même espèce, il oscille dans des limites assez larges, suivant l'âge du sujet et les conditions de son existence. Ch. Richet (1) a fait une étude approfondie de la question et il a essayé d'établir le rapport qui relie le poids du foie au poids du corps et à la surface cutanée. Ne pouvant rapporter tous les chiffres qu'il donne, nous lui empruntons le tableau suivant qui résume les résultats auxquels il est parvenu.

Animaux	*Poids moyen du corps*	*Poids du foie*	*Poids du foie*	
			par déc. carré	*pour 100 gr.*
	gr.	*gr.*	*gr*	*gr.*
Souris	5,6	0,29	0,85	5,1
Rats.	260	13,25	2,90	5,1
Cobayes	460	18,8	2,83	4,1
Lapins.	1.430	60,2	4,20	4,2
Chats	2.670	97	4	3,25
Hommes	3.190	153	6,35	4,80
Chiens.	9.000	340	6,8	3,61
Chiens.	20.000	540	6,5	2,63
Hommes	38.000	1.326	10,5	3,50
Hommes	56.000	1.680	10,2	2,95
Moutons	64.000	1.070	5,4	1,66
Moutons	88.000	1.290	5,45	1,49
Hommes	89.000	2.101	9,40	2,35
Porcs	92.000	1.480	6,30	1,55
Bœufs	525.000	6.850	9,40	1,31

(1) Ch. Richet. Le poids du cerveau, du foie et de la rate chez les mammifères. *Archives de Physiologie*, 1894.

Ces chiffres démontrent tout d'abord que, par rapport à la surface ou au poids, l'homme est, de tous les animaux, celui qui a la plus grande quantité de tissu hépatique. L'homme mis à part, la proportion de tissu hépatique va en croissant assez régulièrement par rapport à l'unité de surface et en diminuant par rapport à l'unité de poids, si bien que la moyenne reste sensiblement constante. Il semble que le développement du foie, chez l'homme, dépende de l'intense radiation qui se produit par la peau dépourvue de poils. Chez le Chat, protégé par une épaisse fourrure, le rapport entre le foie et la surface est moins élevé que chez le Chien.

Dans une même espèce, la proportion du tissu hépatique diminue avec l'âge. Voici, par exemple, quelques chiffres, pris aux différentes époques de la vie humaine.

Age	Poids du corps	Poids du foie	Poids du foie par déc. carré	par kgr.
	kgr.	gr.	gr.	gr.
1 jour.	3,2	141,7	5,45	44,3
1 an	9	333	6,30	37
7 ans	19,1	677	7,80	35
14 ans	38,6	1.188	8,70	32
25 ans	63	1.819	9,65	27

Ainsi le poids du foie, par rapport à la surface, va croissant avec l'âge et décroissant par rapport à l'unité de poids corporel. Deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat : ou bien les phénomènes chimiques qui se passent dans le foie sont moins intenses chez l'enfant que chez l'adulte ; ou bien les cellules infantiles sont plus actives, de sorte que, pour un même poids, le fonctionnement hépatique est plus considérable.

Maurel, qui a repris l'étude de la question, arrive à une première conclusion qui est assez analogue. Dans une même espèce animale, la quantité de foie par kilogramme corporel est d'autant plus grande que l'animal est plus petit. Mais il ajoute que la proportion varie avec la nature de l'alimentation ; elle est plus élevée chez les Carnivores que chez les Granivores.

Les recherches de Magnan (1) mettent bien en évidence l'influence du régime alimentaire. Opérant sur un très grand nombre de Mammifères et d'Oiseaux, il trouve les proportions suivantes, le poids du foie étant rapporté au kilogramme d'animal :

Herbivores.	26,3
Piscivores	29,5
Carnivores.	36,8
Insectivores	38,8
Granivores.	39,4
Omnicarnivores	39,6
Frugivores.	44,2
Omnivores.	53,4

(1) Magnan. Le rapport du poids du foie au poids du corps chez les mammifères. *Soc. de Biologie*, 21 novembre 1912, p. 526.

Porcherel (1) étudiant le poids du foie chez un certain nombre de Mammifères trouve des chiffres qui complètent ceux donnés par Richet. Les résultats sont calculés pour 1.000 grammes de poids vif.

	Moyennes		*Variations*
Bovidés	14,8	Veau de 2 mois	17,1
		Taureau de 240 kgr.	17
		— de 790 kgr.	7,5
Porcins	15,6	Porc de 7 mois	21
		— de 2 ans	10
Ovidés	22,8		
Chevaux	14,3		
Chiens	39,5		
Chats	30		
Lapins	34,7		
Cobayes	54		

Le foie est d'autant plus volumineux que l'animal est plus petit et plus jeune. A ces deux facteurs principaux, il faut ajouter l'influence du régime alimentaire et des conditions qui favorisent ou entravent la déperdition de calorique.

Des variations de volume, plus ou moins marquées, se produisent constamment dans le foie. H. Mattson en a donné la classification suivante : variations de volume, synchrones des mouvements respiratoires ; — en rapport avec le pouls ; — provoquées par les émotions ; — diminution de volume après inhalation de nitrate d'amyle ou injection d'adrénaline ; — augmentation de volume après injection de glucose ou de lévulose ; — diminution de volume après injection intraveineuse de synthaline ou inhalation de chloroforme ; — augmentation rapide dans le vomissement.

III

CONSTITUTION CHIMIQUE DU FOIE

L'étude de la constitution chimique du foie se heurte à une très grosse difficulté. La glande est gorgée de sang, elle contient près du cinquième de la masse totale. Faire l'analyse du foie, tel qu'on le retire de l'abdomen, même quand on a tué l'animal par hémorragie, c'est fausser le résultat par la présence du sang. Laver au préalable l'organe, c'est lui

(1) Porcherel. Variations de la masse du foie chez les principales espèces domestiques. *Soc. de Biologie*, 13 juin 1925, p. 87.

enlever, même avec des liquides isotoniques, certains de ses principes et c'est introduire dans le parenchyme une quantité indéterminée d'eau et de sels.

Aussitôt après la mort, le foie a une *réaction alcaline* ; le tissu devient rapidement *acide*, ce qui est attribué à la formation d'acide lactique. En même temps il devient dur et résistant, c'est une sorte de *rigidité cadavérique*, analogue à la rigidité musculaire. Cette transformation se fait d'autant plus vite que la température est plus élevée : en 2 heures environ vers 18° ; en 1 heure ou 1 h. 1/2 vers 40°.

Parmi les nombreuses analyses qui ont été faites, celles de Bibra, quoique fort anciennes (1849), sont restées classiques. Voici les chiffres qu'il a trouvés avec le foie de l'homme et celui du Bœuf et les résultats que nous avons obtenus avec le foie du Lapin adulte :

	Hommes	*Bœuf*	*Lapin*
Eau	76,17	71,39	72,69
Matières insolubles	9,44	11,29	13,07
Albumines solubles	2,40	2,35	2,84
Matières collogènes	3,37	6,25	8,48
» extractives	6,07	4,91	
» grasses	2,50	3,28	2,24
Total	99,95	99,57	99,32

Nous avons eu l'occasion de faire quelques dosages sur le foie d'un supplicié de 28 ans. L'organe fut prélevé 4 heures après l'exécution. Pour le dosage des albumines, on a fait une macération dans de l'eau chargée de bicarbonate et de fluorure de sodium. Les lipides ont été dosés par la méthode très précise de Kumagawa, ce qui explique leur taux assez élevé.

Eau	72,48
Albumines	5,81
Glycose	2,45
Glycogène	3,69
Matières grasses	3,10
	87,53

Il faut ajouter à ces substances, plusieurs pigments : un pigment brun ferrugineux, la ferrine de Dastre, soluble dans l'eau légèrement alcaline, insoluble dans l'alcool et le chloroforme ; un pigment jaune également ferrugineux, soluble dans l'eau et un autre pigment jaune, le chlorochrome, soluble dans le chloroforme.

Th. Cahn et J. Houget (1), opérant sur des foies de Chiens, ont obtenu les chiffres suivants : les quantités sont exprimées en grammes et sont rapportées à 100 grammes de tissu frais.

(1) Th. Cahn et J. Houget. Composition moyenne des muscles, du foie et du sang du Chien. *Soc. de Biologie*, 1933, t. CXII, p. 1319.

	Composition moyenne	*Variations en plus ou en moins*
Eau	70,9	1,2
Glycogène	2,35	[illegible]
Acide lactique	0,083	0,067
Graisses totales	5,8	0,800
Acides gras	2,8	0,600
Insaponifiables	0,566	0,170
Phosphore total	0,312	0,024
» lipidique	0,150	0,027
» orthophosphorique	0,028	0,005
» créatine-phosphorique	0 à 0,0026	
» pyrophosphorique	0,0074	0,0045
» hexose-phosphorique	0,0107	0,0065
» acido-soluble	0,106	0,014
Urée	0,014 à 0,051	
Créatinine	0,0075 à 0,013	
Sodium	0,073 à 0,106	
Potassium	0,241 à 0,276	
Calcium	0,0015 à 0,0059	

Variations de la quantité d'eau. — La quantité d'eau varie avec l'âge. Chez un jeune Lapereau de 900 grammes, elle est de 78,99 o/o ; chez un Lapin de 1.830 grammes elle tombe à 72,39 et, chez un gros Lapin de 2.880 grammes, à 71,06. Les dosages pratiqués sur des Souris ont donné : au milieu de la gestation, 87 o/o ; à la naissance, 82 ; au bout de 8 jours, 76 ; chez l'adulte, 71. C'est le cas particulier d'une loi générale : plus un tissu est jeune, plus il est actif ; plus il est actif, plus il contient d'eau. La même loi se vérifie dans l'espèce humaine : la quantité d'eau est de 97 o/o chez l'embryon de 45 jours ; 82 chez le fœtus de 8 mois, 71 à la naissance ; 70 à l'âge de 2 mois ; 67 à 60 chez l'adulte.

Ayant soumis des Grenouilles (*Rana pipiens*) à la dessiccation, Smith et Jackson ont constaté qu'elles peuvent perdre, sans périr, 43 o/o de leur poids, soit 51 o/o de l'eau que renferme leur corps. Le tissu hépatique perd, dans ces conditions, de 43 à 81 o/o de son eau.

Contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, j'ai constaté que le jeûne, c'est-à-dire la suppression de la nourriture et des boissons, augmente la teneur en eau, loin de la diminuer. Après 60 heures de jeûne, un Rat blanc, dont le poids primitif était de 150 grammes, pesait 129 grammes. On sacrifie l'animal et on trouve 91 gr. 43 d'eau, soit une proportion de 70,8 o/o. Chez un témoin de 148 grammes, sacrifié en pleine digestion, la proportion était de 64,57. Et cependant le Rat inanitié avait perdu 6,55 d'eau par les matières fécales, 7,05 par l'urine et 25,82 par la respiration, soit au total 39,42. Il avait donc fabriqué une quantité d'eau qu'un calcul très simple permet d'évaluer à 25 gr. 43, quantité supérieure au quart de la masse d'eau renfermée primitivement dans son organisme.

Le dosage de l'eau dans les différents organes établit que dans tous,

sauf le poumon, la proportion de liquide est restée normale ou a légèrement augmenté. C'est du moins ce que nous avons constaté en comparant l'animal inanitié à un animal témoin de taille semblable. Chez ce dernier le foie contenait 70,1 o/o et chez l'animal en expérience 71,2.

Les résultats que nous avons obtenus chez le Lapin sont analogues. Voici, par exemple, les chiffres fournis par 5 dosages :

	Animal Témoin	*Animaux en inanition*			
		4 jours	*5 jours*	*5 jours*	*7 jours*
Poids initial	1.830	1.820	1.825	2.210	2.200
Poids final	—	1.440	1.470	1.645	1.550
Eau du foie	72.39	73.6	72,07	72.86	71.7

On peut conclure que, si le jeûne n'est pas trop prolongé, la teneur en eau est égale ou légèrement supérieure à la normale. Les analyses de Witch cadrent avec ce résultat : le foie renfermait 69,7 o/o d'eau chez un Chien qui avait jeûné 56 jours et 72,4 chez un autre qui avait jeûné 83 jours. A l'état normal, le foie du Chien contient de 69 à 72 o/o d'eau.

Quand on reprend l'alimentation, le foie accumule les différentes matières organiques que lui amène la veine porte et fixe, en même temps, une certaine quantité d'eau. Son volume se trouve ainsi augmenté et cette augmentation varie avec la nature des aliments. Elle est beaucoup plus marquée avec un régime riche en hydrates de carbone qu'avec un régime riche en matière azotée. C'est du moins l'opinion classique qui s'appuie sur un certain nombre d'expériences faites sur des animaux dont on peut facilement modifier le régime, comme le Chien.

Les recherches de Lafayette Mendel ne semblent pas confirmer cette relation. 37 Souris ont été soumises à des régimes variés : 7 ont reçu un régime mixte ; 10 un régime riche en albumine ; 8 un régime riche en graisse et 12 un régime riche en glucides. L'expérience a été prolongée pendant un laps de temps qui a varié de 28 à 137 jours. Les chiffres obtenus, touchant le poids de l'animal, la teneur en eau de l'organisme et le poids du foie semblent livrés au hasard et paraissent défier toute systématisation. En les réunissant on obtient les moyennes suivantes :

Régime alimentaire	*Nombre d'animaux*	*Poids moyen du corps*	*Poids moyen du foie*	*Rapport p. 100*
Mixte	7	21,14	1,76	8,3
Azoté	10	18.74	2,12	11,3
Gras	8	19,81	1,86	9,4
Hydro-carboné	12	15,92	1,92	8,7
	37	20,43	1,92	9,4

Les résultats que nous rapportons semblent établir que le foie se développe surtout sous l'influence du régime azoté. Cette conclusion ne paraît pas exacte. Car, en examinant les divers chiffres, on trouve entre eux des différences telles que les moyennes semblent sans importance. Il serait

d'autant plus utile de reprendre l'étude de la question, que l'accumulation de certaines substances entraîne une augmentation de l'eau d'imbibition. Zuntz invoque l'influence du glycogène ; quand le foie en fixe 1 gramme, il retient en même temps de 3 à 4 grammes d'eau.

Mayer et Schaeffer (1) font intervenir un autre facteur. Ils rappellent, tout d'abord, que le protoplasma des cellules est constitué par une suspension colloïdale d'albumine. La présence des acides gras insolubles dans l'eau tend à rompre la liaison. Mais le cholestérol, les lipides, les phosphatides jouissent de la solubilité réciproque et le mélange qui en résulte est perméable à l'eau. Dès lors un gel protoplasmique résistera d'autant moins à l'imbibition que le coefficient lipocytique calculé, soit en rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$, soit en rapport $\frac{\text{phosphore lipoïdique}}{\text{cholestérol}}$ sera plus élevé. C'est ce qui a lieu, en effet. Si, par exemple, on prend le poumon, le rein, le foie et si, après avoir desséché ces organes, on en plonge des fragments dans de l'eau distillée, on constate que l'imbibition est proportionnelle au coefficient lipocytique, ce qui conduit à supposer l'existence d'une constante que l'on peut ainsi formuler :

$$\text{Eau d'imbibition} \times \frac{\text{Ac. gras ou phosphore lipoïdique}}{\text{cholestérol}} = \text{K}.$$

Voici les résultats trouvés par Mayer et Schaeffer :

Animal	*Tissu*	*Coefficient lipocytique*	*Eau retenue par 1 gr. de tissu sec*		*1 / coeff. lip.*		*Valeur de K*	
Lapin . .	Poumon.	17,1	9,28	×	5,8	=	60,1	Rapport avec les ac. gras
	Rein . .	13,3	8,29		7,5		62,1	
	Foie . .	8,4	5,09		11,9		60,4	
Chien . .	Poumon.	4,44	12,22	×	0,225	=	2,74	Rapport avec le phosph. lipoïd.
	Rein . .	2,29	6,78		0,435		2,94	
	Foie . .	1,44	4,18		0,690		2,65	

Pour compléter les recherches faites en dehors de l'organisme, il est indispensable de savoir comment l'eau se distribue quand on en injecte dans les veines.

Les expériences de Engels montrent qu'un chien, ayant reçu 1.159 centimètres cubes d'eau, en élimine 352 grammes. Le reste s'accumule surtout dans les muscles (67,89 0/0) et la peau (17,75) ; le foie n'en retient que 2,96 ; le poumon 1,97 et le sang 1,55.

Opérant sur des lapins néphrectomisés, nous avons injecté dans les veines une assez forte quantité d'eau salée isotonique, 250 à 490 centimètres cubes par kilogramme. La proportion d'eau a augmenté de 3,4 0/0 dans le foie, 8,2 dans les muscles, 8,1 dans les poumons. En

(1) A. Mayer et G. Schaeffer. Recherches sur les constantes cellulaires. *Journal de Physiologie*, 1914, pp. 1-[illegible].

utilisant un liquide isotonique et iso-visqueux, nous avons trouvé les proportions suivantes : 8,6 o/o dans le foie, 6,5 dans les muscles et 8,8 dans le poumon. Dans cette dernière série d'expériences, la forte proportion d'eau contenue dans le foie ne dépend pas de l'imbibition des cellules ; elle est due à l'accumulation énorme de liquide dans les capillaires : le foie se transforme en une véritable éponge.

Ces premiers résultats devraient être complétés par des recherches sur les causes qui, en plus de la viscosité, interviennent pour favoriser ou entraver l'hydratation des organes et sur les modifications fonctionnelles qui se produisent dans les cellules.

Il serait d'autant plus intéressant d'approfondir la question que l'analyse chimique révèle une relation assez étroite entre l'activité des organes et leur teneur en eau. Il serait important de faire, en même temps, le dosage des lipides, car, contrairement à ce qui a lieu pour l'eau, plus l'organe est riche en graisse, moins il est actif. Les deux déterminations semblent donc se compléter. Si l'on dose l'eau et la graisse aux différents âges, on suit très nettement la corrélation que nous indiquons : l'eau diminue et la graisse augmente à mesure que l'animal vieillit et que ses organes perdent leur activité.

Rubner fait remarquer qu'il est nécessaire, quand on soumet les résultats au calcul, de déterminer le pourcentage de l'eau par rapport au tissu dégraissé. La graisse devrait être considérée comme un élément surajouté au principe essentiel, l'albumine ; en la comprenant dans les pourcentages, on fausserait les résultats. Cette conception renferme une part de vérité, mais elle est trop schématique, les travaux de Mayer et Schæffer ayant bien mis en évidence le rôle des graisses et du cholestérol dans l'imbibition cellulaire.

Contrairement à ce qu'on a pu soutenir autrefois, la proportion des lipides contenus dans le foie serait peu modifiée par le jeûne et l'alimentation. Ce serait un élément constituant du protoplasma, la réserve de graisse se faisant en d'autres points, au moins dans les conditions normales. Terroine dose les lipides dans le foie de Chiens, soumis à l'inanition ou à des régimes fort variés. Malgré la multiplicité des conditions expérimentales, les chiffres obtenus sont fort voisins. Pour 100 grammes de tissu sec, on trouve 10,5 chez les animaux normaux ; 11 chez ceux qui ont été soumis à une inanition de 3 à 26 jours ; 11,1 chez ceux qui sont tués de 3 à 18 heures après un repas riche en lipides ; 13,1 chez ceux qui ont été suralimentés.

Les résultats fournis par les analyses de la chimie pathologique mettent encore en évidence l'importance fonctionnelle de l'eau et des lipides. Ils permettent de conclure que l'activité d'un tissu peut être mesurée par la quantité d'eau qu'il renferme et sa déchéance par la quantité de graisse. J'ai constaté, en effet, qu'au cours des infections humaines qui entraînent la mort, l'eau diminue et la graisse augmente. La proportion des lipides qui est chez l'homme normal de 3,2 o/o monte à 5 ou 6 dans la scarlatine et la variole pustuleuse ; à 9 dans la fièvre typhoïde ;

4 et 12 dans la variole hémorragique ou la diphtérie ; elle peut atteindre 43 dans la broncho-pneumonie rubéolique.

Chez les animaux inoculés expérimentalement les résultats sont différents. C'est que l'introduction d'un virus dans un organisme normal, doué d'une grande résistance, suscite des réactions défensives. Le rapport entre les lipides et l'eau qui, chez l'animal normal, oscille autour de 3 tombe à 2 dans les infections à streptocoque, pneumocoque, colibacille ou bacille typhique. Au contraire, dans l'intoxication diphtérique, les réactions défensives font défaut et le rapport s'élève à 7,4.

Hydrocarbures. — En 1916, Tsujimoto a découvert dans le foie des Requins, un hydrocarbure, le *squalène*, $C^{30}H^{50}$, dont Karrer et Helfenstein ont fait la synthèse. Ce corps, qui a une parenté évidente avec les terpènes des végétaux, se trouve en abondance dans le foie des Sélaciens habitant les mers froides du Japon et de la Sibérie. L'huile qu'on en extrait peut renfermer 90 o/o de squalène. La chaleur de combustion du squalène étant de 10.773 petites calories par gramme, on a pu dire que les Requins étaient de véritables moteurs à pétrole.

Ce qui donne un grand intérêt à l'étude du squalène, c'est que ce corps peut subir une cyclisation et donner naissance à du cholestérol. E. André, examinant la composition du foie de *Cetorhinus maximus*, a trouvé un parallélisme assez étroit entre les hydrocarbures et les stérols. Chez les animaux jeunes, le foie contient 22 gr. 5 o/o de cholestérol et 18 o/o de squalène. Chez l'adulte, le cholestérol tombe à 2 o/o et le squalène monte à 48.

Des hydrocarbures analogues au squalène se trouvent dans le foie des Mammifères. Channon a décelé dans le foie du Porc un carbure non saturé, $C^{15}H^{26}$ et un carbure saturé, non isolé à l'état de pureté. Il a constaté aussi dans le foie de quelques autres Mammifères, y compris l'homme, la présence d'hydrocarbures non saturés qui, tout en ressemblant au squalène, ne lui sont pas identiques.

Le foie des Mammifères arrête le carotène β, $C^{40}H^{56}$, introduit par l'alimentation. Il scinde cet hydrocarbure en deux parties égales et fixe dans chacune d'elles une molécule d'eau ; ainsi une molécule de carotène donnera deux molécules d'un corps à fonction alcoolique $C^{20}H^{30}O$: c'est la vitamine A.

Signalons encore le travail de Zechmeister et Tuzsm, qui ont trouvé dans le foie de l'homme de 0,6 à 4 milligrammes d'un pigment jaune formé de carotène, d'un isomère de celui-ci, le lycopène, pigment rouge de la tomate ; de xanthophylles, dérivés alcooliques du carotène, $C^{40}H^{56}O^{2}$, parmi lesquels on a caractérisé du zéaxanthène.

Lipides. — Dans un grand nombre de circonstances, le foie emmagasine des quantités, souvent considérables, de graisses neutres, auxquelles il fait subir de profondes modifications qui seront décrites dans un chapitre spécial. Nous étudierons aussi plus loin les divers composés d'acides gras et notamment, les phosphatides.

Pendant longtemps, on a rattaché aux lipides des substances qui en possédaient certains caractères, mais s'en éloignaient par leur constitution. Parmi ces composés, dénommés autrefois lipoïdes, il en est un, le *cholestérol*, dont l'importance physiologique est considérable. La proportion du cholestérol contenu dans le foie est évaluée, chez l'homme, à 2,85 o/oo par Grigaut et, par Fox, à 3,25, dont 2,57 à l'état libre et 0,68 à l'état combiné. La proportion est de 3 à 8 chez le Chien (Doyon et Dufour), 1,8 chez le Chat (Yasue), 1,6 chez le Porc (Lemoine et Gérard). Lemeland trouve chez le Lapin normal, pour 100 grammes de tissu sec, 0,747 de cholestérol et 0,571 de matières insaponifiables autres que le cholestérol.

Les relations physiologiques qui unissent le cholestérol aux matières grasses donnent un intérêt considérable à la détermination de leurs rapports. Voici les chiffres trouvés par Marguerite Hinglais.

	Pour 100 p. de tissu sec		*Rapport : cholestérol / ac. gras* × 100
	cholestérol	*ac. gras*	
	—	—	—
Chien	0,71	10,5	6,8
Lapin	0,88	10,61	8,4
Cobaye.	0,60	8,96	6,5
Pigeon	1,22	16	7,9

Protéines et protéides du foie. — En opérant à une basse température, Plosz a extrait du foie un *plasma* analogue au plasma musculaire de Kühne, mais ne contenant pas de myosine. Il y a trouvé une protéine se coagulant à 45° et une nucléo-albumine. Dans les cellules dont on a retiré le plasma, il reste une globuline, difficilement soluble, du glycogène et de petites quantités de sérine.

La quantité d'azote total contenue dans le foie des divers Vertébrés est remarquablement fixe : elle varie de 2 gr. 4 à 3 gr. 1, comme le démontrent les dosages de Delaunay sur le foie du Chien, du Cheval, du Lapin, de la Poule et de la Tortue et ceux de Cl. Gautier et Thiers sur le foie de la Grenouille.

Grund a déterminé les rapports de l'azote total et du phosphore avec l'azote et le phosphore des albumines. Il a utilisé des foies de Chiens placés dans des conditions alimentaires variées et il a obtenu les moyennes suivantes :

	Extrait sec	*Azote*	*Azote protéique*	*Phosphore*	*Phosphore protéique*
	—	—	—	—	—
Régime carné	26,48	2,84	2,25	0,288	0,081
» hydro-carboné . .	26,12	2,65	2,35	0,263	0,071
Jeûne : 13 jours	24,89	3,13	2,75	0,310	0,097
» 21 jours	28,65	2,87	2,56	0,309	0,095

Une partie du *phosphore hépatique* entre dans la constitution des lécithines et de certains lipoïdes. A. Meyer et Schaeffer ont trouvé par

1.000 grammes de tissu hépatique frais, les quantités suivantes de phosphore lipoïdique : 1,45 chez le Chien ; 1,42 chez le Lapin ; 1,48 chez le Cobaye ; 1,43 chez le Pigeon ; 1,27 chez l'Anguille.

Des recherches analogues ont été faites par J. M. Luck sur le foie du Rat et ont donné les résultats suivants :

Régime	*Globuline*	*Euglobuline*	*Pseudo-globuline*	*Albumine*
Pauvre en protéines.	5,07	4,58	1,26	0,86
Riche en protéines		50 à 60 o/o en plus		

L'étude des diverses *matières protéiques* du foie a permis de distinguer les corps suivants :

1° Une *globuline* coagulable à 45°, complètement soluble dans le suc gastrique, et paraissant analogue à la globuline cellulaire α d'Halliburton ;

2° Une *globuline* coagulable à 55°, comparable au myosinogène : c'est l'hépato-globuline (Halliburton) ;

3° Une *globuline* coagulable à 70°, laissant, après digestion dans le suc gastrique, un résidu insoluble de nucléine ;

4° Une *globuline* coagulable à 75°, soluble dans une solution de chlorure de sodium à 10 o/o et complètement digérée par le suc gastrique ;

5° Une *alcali albumine*.

Sous le nom de *cytosine*, Bigart (1) a décrit une matière protéique qui semble intermédiaire entre les globulines et la caséine et, comme celle-ci, précipite à froid par l'acide acétique.

Krupfler a trouvé une substance qu'il appelle la *cytine* et qui ne se dissout que dans les solutions alcalines chaudes.

A côté de ces corps assez mal définis, nous citerons des *nucléo-protéides* qui semblent fort abondantes, si on en juge par la teneur élevée du phosphore, 1,45 pour 100 grammes de substances sèches. C'est probablement combiné à une nucléine que se trouve en grande partie le fer contenu dans le foie. Il forme ainsi des composés spéciaux, *hépatine*, *ferratine*, *ferrine*, que nous retrouverons en parlant des matières minérales.

Par hydrolyse les nucléines hépatiques donnent les quatre *bases* nucléiniques dans la proportion suivante, d'après Kossel : guanine, 1,97 ; hypoxanthine, 1,34 ; xanthine, 1,21 o/oo parties sèches ; l'adénine est en proportion moindre. Le glucide qui entre dans la constitution de la nucléine est un *pentose*, très probablement du ribose. La proportion est de 0,56 o/o dans l'extrait sec.

La proportion de ces phosphatides, chez les Mammifères, est de 23,5 o/oo d'après Noël Paton, de 21,8 d'après Hefter. Balthazard (2)

(1) Bigart. Recherches sur les albumines de la cellule hépatique. *Thèse de Doctorat*, Paris, 1900.

(2) Balthazard. Les lécithines du foie à l'état normal et pathologique. *Soc. de Biologie*, 2 novembre 1901, p. 922.

trouve des chiffres moins élevés : 13 chez le Lapin ; 8,5 chez le Cobaye ; 12,8 chez l'Homme. La quantité varie selon les conditions physiologiques et pathologiques. D'après Balthazard la teneur en lécithine augmente dans le jeûne et, chez le Lapin, s'élève de 13 à 25 o/oo. Elle augmente également dans l'intoxication phosphorée et dans l'infection typhique expérimentale. Chez un homme mort de tuberculose, le foie en renfermait 43,1 o/oo. On en trouve aussi une forte proportion dans le foie des Oies soumises à l'engraissement. Les recherches de Levene (1) et ses collaborateurs semblent établir que le foie renferme un mélange de monolécithines. On a pu en isoler quatre acides gras ; deux saturés (acides palmitique et stéarique) et deux non saturés qui se rattachent aux acides stéarique et arachidique.

Drechsel (2) a découvert dans le foie une substance phosphorée, contenant de l'azote et du soufre, la *jécorine*, qui n'est qu'un complexe renfermant du glucose.

Parmi les autres substances qu'on a décelées dans le foie, et dont nous parlerons à propos des fonctions de cet organe, nous signalerons des quantités plus ou moins considérables d'urée ; il y en aurait 0,21 o/oo chez l'animal à jeun, 0,46 chez l'animal en digestion (Quinquaud). On y trouve encore de l'acide urique, de la xanthine, de l'hypoxanthine, de la guanine ; de la créatinine à la dose de 16 à 30 milligrammes par 100 grammes de tissu frais ; de la neuridine ; de la saprine ; de la β-méthyltétraméthylendiamine ; une base cristallisable, $C^5H^{14}N^2$, la gérontine de Grandis, qui disparaît chez le vieillard. Dans les états pathologiques le foie renferme beaucoup d'autres corps, leucine, tyrosine, acides lactique et paralactique. Mais la plupart de ces substances ne font pas partie du protoplasma. Ce sont des corps formés pendant les nombreuses mutations chimiques qui s'accomplissent constamment dans la glande.

Il nous faudrait encore parler des ferments que renferme le parenchyme. Nous les étudierons à propos des effets qu'ils produisent.

Matières minérales. — Le parenchyme hépatique contient pour 1.000 parties de tissu frais, de 16 à 22 grammes de matières minérales qui se décomposent ainsi :

K^2O	3 à 4,55
Na^2O	1,2
CaO	0,1 à 0,3
MgO	0,292
Fe^2O^3	0,608
P^2O^5	4,60
SO^3	2,09
Cl	0,96 à 2,07

(1) A. Levene and H. S. Simms. The liver lecithin. *The journal of biolog. Chemistry*, 1921, t. XLVIII, pp. 185-196.

(2) Drechsel. Beiträge zur Chemie einiger Seethiere. *Zeitschrift für Biologie*, 1896, t. XV, pp. 87-107.

Tous ces chiffres expriment des moyennes qui subissent de nombreuses variations. Comme dans tous les tissus, ce sont les sels de potassium qui dominent. Les sels de sodium sont moins abondants. La quantité de NaCl est en moyenne de 1,98 chez le Chien. Elle tombe à 1,33 si l'animal a été tué par hémorragie (Ch. Richet).

Kaunitz a montré qu'il existe un rapport constant entre les sels de *potassium* et de *sodium*. Ayant dosé ceux-ci dans le foie du Lapin, il a trouvé de 194 à 313 milligrammes de K pour 100 grammes de tissu et de 87 à 214 milligrammes de Na. Le rapport K/Na, qui est égal à 1,19 dans les conditions normales, s'abaisse dans les intoxications expérimentales : la quantité de K diminue et tombe à 160 et même à 78, tandis que la quantité de Na reste normale ou augmente, atteignant parfois 289. Le rapport K/Na tombe au-dessous de l'unité, à 0,8 et même 0,30 et 0,25.

Ce que l'on sait de la physiologie générale du foie, conduit à supposer que cette glande met en réserve diverses substances minérales qu'elle laisse sortir au fur et à mesure des besoins de l'organisme. C'est ce qui est établi d'ores et déjà pour le potassium par les recherches de Houssay, Marenzi et Gerschman. L'adrénaline produit une décharge du potassium hépatique suivie d'une augmentation du potassium sanguin, sans modifier la teneur du sang en calcium, sodium, magnésium, chlore. Si le foie a été extirpé, le taux du potassium ne varie pas. Des contre-expériences établissent que le tube digestif, la rate, les reins, la thyroïde, les surrénales et le pancréas sont sans influence. Les dosages comparatifs, portant sur le sang qui entre dans le foie et sur celui qui en sort, montrent dans ce dernier une augmentation du potassium de 120 à 240 o/o. Le métal libéré par le foie est retenu par les muscles (1).

Dans les diverses conditions, physiologiques ou pathologiques, le départ du potassium est provoqué soit par une action du système nerveux se transmettant directement par les nerfs grands splanchniques, soit par une action indirecte se produisant par l'intermédiaire de l'adrénaline.

La proportion de *calcium* subit d'assez fortes variations. Abondant au moment de la naissance, le calcium diminue à mesure que se fait le développement.

L'analyse chimique du sérum sanguin permet d'apprécier le rôle du foie dans le métabolisme des matières minérales, aussi bien que des matières organiques. Parhon, étudiant ce qui se passe chez des Cobayes, partiellement hépatectomisés, a constaté une diminution du potassium et une diminution, encore plus marquée, du calcium. Voici les chiffres qu'il a trouvés :

(1) B. A. Houssay, A. D. Marenzi et R. Gerschman. Potassium sanguin et mécanisme sympathique, adrénalino-hépatique. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXIV, p. 383 ; Houssay y Marenzi. Fijacia del potasio inyectado en la sangue circulante. *Revista de la Soc. argentina de Biologia*, 1937, t. XIII, n° 4.

	K sérique	*Ca sérique*	*K/Ca*
Cobayes normaux	0,173-0,276	0,103-0,129	1,69
» partiellement hépatectomisés	0,117-0,175	0,085-0,123	1,41

Dans le foie comme dans les muscles, le *magnésium* est abondant. Il y joue un grand rôle dans les mutations que subissent les sucres ; car il intervient comme un co-ferment dans les combinaisons intermédiaires des phosphates avec le glycogène.

Le *phosphore* se trouve dans le foie sous des états différents, en rapport avec les fonctions qu'il remplit. Nous en donnerons le détail à propos de chacune d'elles. Voici les quantités de phosphore total, exprimées en milligrammes pour 100 grammes de tissu frais (1) :

	Eau	*Ph. total*
Cheval	68.8	316 mgr.
Porc	70	360 »
Bœuf	57	432 »
Lapin	71,4	362 »
Coq	72,1	281 »
Grenouille	75	250 »

Lœper pense qu'on pourrait attribuer au foie une *fonction thiopexique* à laquelle les récents travaux sur le glutathion, en tête desquels ceux de Binet, donnent un intérêt considérable. Les dosages de Blanchetière et Binet établissent que le foie est l'organe le plus riche en glutathion réduit. Chez le Chien normal, la proportion varie de 130 à 205 milligrammes pour 100 grammes de tissu frais, en moyenne 171 milligrammes. La quantité de glutathion oxydé est de 15 milligrammes, ce qui fait au total 186 milligrammes.

Le *fer* subit pendant l'évolution de l'être d'assez grandes variations. Mais l'importance de ce métal est tellement considérable que nous en ferons une étude spéciale. Il convient, en effet, à l'exemple de Dastre, de décrire dans un chapitre particulier la *fonction martiale* du foie.

Des travaux récents ont appelé l'attention sur le *cuivre* qui est un constituant normal des organismes végétaux et animaux. L'alimentation introduit chaque jour chez l'Homme de 2 à 25 milligrammes de cuivre. L'urine en élimine de 0,48 à 0,8 chez l'adulte et de 0,026 à 0,62 chez l'enfant.

Bien que les chiffres soient un peu différents, toutes les analyses concordent pour établir que le cuivre s'accumule dans le foie. Il y joue un rôle important, car il mobilise le fer et favorise ainsi la formation de l'hémoglobine.

Le rôle primordial du foie ressort nettement des nombreux dosages qui ont été faits sur le sang et les organes des fœtus et des nouveau-nés. Le foie et, en second lieu, la rate contiennent une bien plus forte proportion de cuivre chez le fœtus que chez l'adulte ; ce métal se déposant

(1) Marguerite Hinglais. Répartition du phosphore dans les organes des vertébrés. *Thèse de la Faculté des Sciences*, Paris, 1928, p. 58.

dans les organes, on conçoit que le sang du fœtus n'en renferme qu'une faible proportion : 0,08, alors que celui de la mère en contient jusqu'à 0,19 (Sachs, Levine et Fabiani). Voici les quantités de cuivre trouvées dans le foie et la rate des fœtus par Lesné, en collaboration avec Zizine et Briskas :

	Cuivre en milligrammes pour 1 000 grammes de Foie	Rate
Fœtus de 4 à 6 mois	20	
Prématurés, 7 à 8 mois	11	5
Hérédo-syphilitique à terme	23	11
Nouveau-nés ayant succombé à une cause mécanique	14	10
Nouveau-nés ayant vécu quelques heures	8	8
Enfants ayant moins de 2 ans	14	7
Enfants de 2 à 12 ans	11	5
Enfants de 13 à 14 ans	7	3

Les résultats, tout en étant analogues, varient un peu suivant les espèces animales ; d'après G. Roussel et Mme Dufour-Deflandre, la proportion la plus élevée de cuivre s'observe au troisième mois chez le fœtus du Veau et à la fin du premier mois chez le Mouton. Dans le foie fœtal du Veau, Z. Gruzewska et G. Roussel, ont trouvé de 8,7 à 16,9 et une fois 18 milligrammes pour 100 grammes de tissu frais.

Chez le nouveau-né, le cuivre intervient dans l'hématopoïèse. Les Rats issus de femelles carencées en cuivre s'anémient et meurent rapidement. Si les femelles ont reçu la dose nécessaire de ce métal, les petits ont une forte proportion d'hémoglobine et résistent mieux aux régimes anémiants.

La quantité de cuivre accumulée dans le foie est en rapport avec l'alimentation. Elle diminue si le régime ne contient pas de cuivre ; elle augmente si on y ajoute un peu de ce métal. En faisant ingérer à des Chiens 10 milligrammes de cuivre par jour, Guillemet trouve que la proportion contenue dans le foie s'élève, au bout de 6 semaines, de 5,3 à 15 milligrammes. Lindow, Peterson et Steenbock trouvent dans le foie du Rat, 11 γ par gramme de tissu sec ; ayant fait ingérer 5 milligrammes de cuivre par jour pendant 46 jours, ils constatent que la teneur en cuivre s'est élevée à 210 γ.

On observe au cours des cirrhoses une augmentation du cuivre qui s'accumule surtout dans les travées conjonctives (Policard). Les dosages de Schonheimer et Herkel donnent pour le foie normal 7 mgr. 43 par kilogramme d'organe frais, dans les affections hépatiques 22,5 et, dans la cirrhose de Laennec, 44,4. Les recherches histo-chimiques de Mallory et Parker établissent que, dans la cirrhose pigmentaire, le cuivre se dépose dans les cellules hépatiques sous la forme de granules, constitués par une combinaison avec un dérivé de l'hémoglobine (chémofuchsine cuivrée) ; puis il s'élimine par la bile.

L'étude du *manganèse* est intéressante, car ce métal intervient dans les oxydations, au moins chez les végétaux. Z. Gruzewska et G. Roussel en ont trouvé 3 mgr. 7 pour 100 grammes dans le foie des embryons de Veau de 4 mois ; 7,4 à 6 mois ; 8,3 à 9 mois ; 4,2 chez le Veau adulte.

Des dosages antérieurs avaient donné 3 milligrammes chez le Veau, 5,5 chez la Vache, 3,06 chez le Chien et 2,85 chez le Lapin.

Les travaux de Delezenne ont mis en évidence l'importance physiologique du *zinc*, qui est d'autant plus abondant dans un tissu ou un organe que la teneur en phospholipides et en nucléoprotides est plus élevée. On en trouve dans le foie 36 milligrammes pour 1.000 grammes de tissu frais chez le Chien, 43 chez le Bœuf, 46 chez le Lapin. S'appuyant sur le rôle qu'il remplit dans la synthèse de la cellulose, on a pu supposer que le zinc, qui est assez abondant dans le foie, servait à la formation du glycogène. Ajoutons que G. Cristol a constaté que les néoplasmes sont très riches en zinc ; il a trouvé 549 milligrammes pour 1.000 grammes dans un foie cancéreux, 1 gr. 231 dans un foie leucémique.

L'*aluminium* est l'élément métallique le plus abondamment répandu dans l'écorce terrestre. Aussi se trouve-t-il en une assez forte proportion dans les végétaux. Il pénètre par l'alimentation dans le corps des animaux. A quoi s'ajoutent de petites quantités d'aluminium provenant des ustensiles dont l'usage s'est généralisé.

Le foie des fœtus et des Chiens nouveau-nés ne renferme pas d'aluminium. Vers l'âge de 3 mois, il en contient 1 mgr. 4 0/00 ; et, chez l'adulte, il en contient 9 milligrammes. Chez l'Homme, la quantité est plus variable et oscille entre 1,7 et 11,7.

Le foie accumule l'*iode* et le livre ensuite à l'organisme, suivant ses besoins. La proportion n'est que de 1 à 2,7 0/00 chez l'Homme. L'élimination de l'iode se fait par la bile et accessoirement par l'urine.

Aux substances minérales déjà indiquées, il faut ajouter les corps suivants qui ne se trouvent qu'en faible proportion, mais dans quelques-uns au moins remplissent un rôle physiologique important. Ils ont été surtout étudiés par G. Bertrand et Machebeuf, Mc Hargue, Damiens. Les résultats sont rapportés à 1.000 grammes de substances fraîches et exprimés en milligrammes.

		Mgr.		*Mgr.*
Fluor	Homme	0,002	à	0,003
Brome	Homme	1,8	à	3,7
	Chien	2,5		
Nickel	Homme	0,09		
	Bœuf	0,12		
Cobalt	Homme	0,25		
	Bœuf	0,2		
Arsenic	Homme	0,019		
Titane	Bœuf	0,6		
Bore		traces		

CONSTITUTION PHYSIQUE

La constitution physique des tissus doit jouer un rôle considérable dans leur fonctionnement, mais les renseignements que nous possédons sur ce sujet sont peu nombreux. Nous savons, par exemple, que le tissu réticulo-endothélial, représenté dans le foie par les cellules de Kupffer, attire et fixe les substances ayant une charge négative par rapport au milieu qui les entoure : les cellules de Kupffer se comportent donc comme une anode intrahépatique.

D'après R. Keller (1), le parenchyme hépatique est positif par rapport aux capillaires biliaires qui sont négatifs. Les différences de potentiel entre ces deux systèmes, les plus fortes de tout l'organisme, interviennent dans la coloration vitale et dans la mise en dépôt des substances non colorantes dont les unes, telles que le sucre, l'urée, l'acide urique, la graisse, le glutathion, se comportent comme des composés anodiques, dont les autres, telles que l'eau, le chlorure de sodium, le calcium ionisé, se comportent comme des composés cathodiques. Ceux-ci sont surtout abondants dans la bile, le sang et la lymphe. C'est par électrophorèse que les capillaires biliaires, qui sont électro-négatifs, attirent les substances cathodiques.

Des modifications se produisent au cours des divers états physiologiques et pathologiques. Le potentiel électrique diminue pendant l'inanition et le sommeil : il tombe au minimum entre 2 et 6 heures du matin ; il augmente pendant les périodes d'absorption digestive. Il diminue sous l'influence de la narcose, au cours des maladies infectieuses et des intoxications. On peut observer alors, d'après Schober, une pénétration, dans la cellule hépatique, de groupes biologiques cathodiques, comme l'eau et le chlorure de sodium.

ÉCHANGES GAZEUX

La circulation dans le foie est tellement active que le dosage des gaz dans le sang de la veine porte et dans le sang des veines sushépatiques ne fournit pas de renseignements précis. La comparaison serait d'ailleurs inexacte, puisqu'une forte proportion d'oxygène est apportée par le sang de l'artère hépatique. Voilà pourquoi on a recours, pour apprécier les échanges gazeux, c'est-à-dire la respiration hépatique, à la méthode des circulations artificielles.

(1) R. KELLER, Elektrostruktur von Leber und Galle, *Klin. Wochenschrift*, 1934, t. XIII, 29, pp. 1041-1044 ; *Der electrische Factor der Ernährung*, Berlin, 1936 ; Les forces électriques des cellules, *La Presse Médicale*, 1937, p. 1221.

En utilisant le foie du Chien, Masing trouve par kilogramme-heure une consommation de 1.200 centimètres cubes et Staub une consommation de 1.590 centimètres cubes. L'exhalation de CO^2 est de 1.212 centimètres cubes. Le quotient respiratoire varie de 0,44 à 1,04.

Les chiffres trouvés par Fiessinger et ses collaborateurs (1) sont un peu plus faibles. L'expérience a été faits sur des foies de Chien, pesant de 500 à 800 grammes. Le débit sanguin le meilleur était de 150 à 200 centimètres cubes par minute. La consommation d'oxygène par kilogramme-heure a varié de 500 à 1.300 centimètres cubes, en moyenne 800 à 1.000. Une perfusion à travers les membres postérieurs permet de constater que, dans les mêmes conditions, les muscles consomment dix fois moins d'oxygène.

Transportant à l'Homme les résultats obtenus sur le Chien, Fiessinger calcule que le foie humain consomme 1/15 de la quantité d'oxygène utilisé par le corps entier, alors que son poids n'atteint que 1/40 du poids du corps.

Fiessinger a encore constaté que l'adjonction au sang circulant d'une solution de cyanure de potassium à N/1.000, amène une chute de la consommation de l'oxygène qui tombe de 773 à 46 centimètres cubes. L'hyposulfite de soude neutralise cet effet.

La respiration hépatique dépend pour une part de petits granules doués de mouvements browniens qu'on peut extraire de la glande et qui sont capables de consommer l'oxygène. On est en droit d'attribuer à ces corpuscules le cinquième des oxydations totales. La respiration « accessoire » de Battelli et Stern qu'on observe avec l'eau de lavage dépourvue d'éléments figurés, serait due, d'après Warburg, à ces granules, qui sont assez petits pour qu'une partie traverse la bougie de Berkefeld. Le liquide ainsi filtré conserve un pouvoir respiratoire correspondant à 4 o/o de l'extrait primitif.

Les oxydations qui se passent dans le foie ont pour conséquence une consommation des réserves glucidiques et lipidiques : le glycogène et les graisses diminuent. Staub ajoute du glucose au sang circulant ; la production d'acide carbonique augmente et, si le taux du glucose atteint 3,62 o/oo, du glycogène se reconstitue et se dépose dans le foie (2). Roberts, qui a étudié les échanges gazeux sur des coupes de foie, a constaté que la respiration se fait en partie aux dépens des bases puriques, celles-ci abandonnant des purines libres sous l'influence d'une nucléosidase.

Différentes substances accroissent la respiration du foie : tels sont le glycocolle et la choline, celle-ci à la dose de 0,012 o/o. Les acides gras, sauf l'acide formique, exercent la même influence, l'acide acétique étant

(1) Fiessinger, Dermer, H. Benard et G. Sylvara. Consommation de l'oxygène dans le foie de Chien perfusé. *Soc. de Biologie*, 1935, t. CXIX, p. 182.

(2) H. Staub. Gaswechsel und Bilanzversuche an der isoliert... Leber. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1931, t. CLXII, pp. 435-451.

le moins actif. Quastel et Wheatley (1), à qui nous empruntons ces résultats, ajoutent que les acides gras contenant les atomes de carbone en nombre pair, donnent naissance à des corps cétoniques. Les acides non saturés sont vigoureusement attaqués et donnent de l'acide acétylacétique. Ce corps représente, comme nous le montrerons en parlant des lipides, le terme ultime des transformations imposées par le foie.

Nous reviendrons sur le rôle important dévolu aux fumarates et aux succinates qui augmentent les échanges respiratoires et aux malonates qui les diminuent.

Signalons, en terminant, l'influence des fonctions génitales. Chez les Rats, le maximum respiratoire du foie s'observe à la période œstrale ; le minimum chez les animaux castrés.

IV

LES FONCTIONS DU FOIE CHEZ LE FŒTUS

Le fœtus des Mammifères, quelle que soit l'espèce à laquelle il appartienne, est un animal à sang froid. Son organisme, comme celui des poïkilothermes, est le siège d'oxydations réduites, mais suffisantes pour maintenir sa température au-dessus de la température du milieu où il vit. La température du fœtus humain est de 0°2 à 0°3 plus élevée que celle de l'utérus.

Les manifestations énergétiques étant fort restreintes, il n'est pas étonnant que les manifestations cataboliques soient réduites. Le fœtus est un être anabolique ; il fait des réserves qui seront utilisées après la sortie de l'utérus, le lait maternel n'apportant pas en quantité suffisante certaines des substances indispensables au développement du nouveau-né.

Le *foie* est, chez l'embryon, l'organe le premier formé et le plus volumineux. Il apparaît chez le Poulet entre la 55ᵉ et la 58ᵉ heure de l'incubation, sous forme de deux conduits émanant de l'intestin. Vers la fin du troisième jour, on voit naître des bourgeons qui formeront les cylindres hépatiques. Ceux-ci s'anastomosent entre eux pour donner naissance au parenchyme.

Étudiant l'embryon du Pigeon, Kauffman et Nowotna (2) ont constaté

(1) J. H. Quastel and W. Wheatley. Oxidation of fatty acids in the liver. *Biochemical Journal*, 1933, t. XXVII, pp. 1753-1762.

(2) L. Kaufman und A. Nowotny. Heterogonische Wachstum und chemische Zusammensetzung der Leber bei Tauben. *Arch. f. d. ges. Physiologie*, 1934, t. CCXXXV, pp. 247-[illegible]

que la croissance est tout d'abord fort rapide, plus rapide que la croissance du corps ; à la fin de la première semaine, la vitesse est la même et, de la deuxième semaine à la fin de l'incubation, le développement du foie subit un retard.

Le foie est tout d'abord tellement volumineux que sur un embryon humain de 1 mois, son poids équivaut à celui du reste du corps. Le rapport n'est plus que de 1/3 à 3 mois ; puis il tombe à 1/16 au 5e mois, à 1/18 au 8e et à 1/20 à la naissance. Chez l'enfant d'un an, il est de 1/27 et, chez l'adulte, de 1/33.

Constitution chimique du foie fœtal. — L'*analyse chimique*, plus facile que l'expérimentation, fournit des renseignements intéressants sur les fonctions du foie. Envisageons d'abord les variations de l'*eau* qui, dans tout organe ou tissu, est d'autant plus abondante que la prolifération y est plus active. Le foie ne fait pas exception à cette règle : à mesure que le fœtus se développe, la prolifération des cellules hépatiques se ralentit et la quantité d'eau contenue dans le parenchyme diminue ; elle continue à diminuer après la naissance, se stabilise chez l'adulte et diminue encore pour tomber à son minimum chez le vieillard.

Z. Gruzewska et G. Roussel (1) ont dosé l'eau en même temps que l'azote dans le foie d'embryons de Veau avant de 2 à 8 mois, le poids de l'organe représentant de 2,6 à 3 o/o du poids du corps. Chez le Bœuf, la proportion est de 2 o/o.

Voici les chiffres trouvés pour 100 grammes de tissu frais :

Age du fœtus	*Eau*	*Azote*	*Protéines*	*N non protéique*
2 mois.	81,65	2,358	14,03	0,114
4 »	80,79	2,446	13,65	0,256
6 »	80,63	2,342	12,68	0,273
7 »	79,79	2,345	12,99	0,282
8 »	79,52	2,257	12,70	0,224

Ces chiffres démontrent la diminution progressive de l'eau. L'*azote* total ne subit que des variations assez légères. La proportion des protéines diminue un peu ; mais, ce qui est plus intéressant, l'azote protéique augmente au moins jusqu'au septième mois. Ce résultat s'explique par le développement de la fonction uréopoétique du foie. Le rapport N urée/N total est assez élevé à la naissance, atteignant 0,9, tandis que chez l'adulte il n'est que de 0,85.

Le dosage des *matières minérales* a permis de constater l'accumulation du cuivre, du fer, du zinc, de l'iode. Nous avons déjà indiqué les quantités de cuivre qui se trouvent dans le foie du fœtus et nous avons rapporté les chiffres concordants donnés par Lesné, par G. Roussel

(1) Z. Gruzewska et G. Roussel. Teneur en eau et en azote total du foie fœtal de Veau au cours du développement. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1937, t. XXXV, pp. 382-388 et nombreuses notes à la *Soc. de Biologie*, depuis 1928.

et leurs collaborateurs. Ajoutons que, d'après Roussel, le cuivre est fixé à la sérine. Le fer, au contraire, est fixé aux globulines. Nous reviendrons sur ces deux métaux en parlant de la fonction martiale du foie et de son rôle dans l'hématopoèse ; disons seulement que la teneur en cuivre est en rapport avec la synthèse de l'hémoglobine, qui est aidée par le calcium.

Le manganèse augmente dans le foie du fœtus pendant les trois derniers mois de la gestation ; mais il ne s'y accumule pas, car il passe dans la bile et le méconium.

D'après Gruzewska et Roussel, le phosphore diminue progressivement avec l'âge des fœtus. Voici, en effet, les chiffres qu'ils ont trouvés en opérant sur des fœtus de Bovidés. Ils ont dosé séparément le phosphore des phosphates solubles et des phosphates insolubles.

	Phosphore soluble	*Phosphore insoluble*	*Phosphore total*
4 mois.	0,558	0,345	0,903
8 »	0,238	0,098	0,336
9 »	0,173	0,130	0,303

Remarquons seulement un petit accroissement des phosphates insolubles à la fin de la gestation.

La glycogénie. — Les tissus en voie de prolifération contiennent une forte proportion de *glycogène*. Cette loi trouve une application immédiate dans le développement de l'embryon. Le glycogène est abondamment répandu dans le corps entier. Les cellules nouvelles en font la synthèse. L'œuf des Oiseaux ne contient pas de glycogène ; l'embryon en renferme une notable quantité, dès ses premières ébauches.

A mesure que le fœtus se développe, les proliférations cellulaires se ralentissent et le glycogène diminue. Cette diminution est surtout marquée au milieu de la gestation. Ainsi la substance cornée des fœtus de Brebis contient au quatrième mois 18 0/0 de glycogène. Vers la même époque, le poumon contient du glycogène dans la proportion de 50 0/0 du résidu sec. A la naissance, la substance cornée et le poumon n'en renferment plus que des traces.

Quand, à la fin de la première moitié de la vie intra-utérine, le glycogène disparaît des organes et des tissus, il va se localiser dans le foie. Or, c'est l'époque où se développent les îlots de Langerhans ; chez le fœtus humain, ils apparaissent, en effet, au quatrième mois. De ces faits, Max Aron a cru pouvoir conclure que la sécrétion interne du pancréas est la cause de la localisation intrahépatique du glycogène. Chez le fœtus comme chez l'adulte, l'insuline réglerait la fonction glycogénique du foie. Cette conception semble trouver un appui dans les observations faites sur les larves de Batraciens. Lorsque les membres postérieurs atteignent leur plus grande dimension, le foie est bourré de glycogène. Si on enlève le pancréas aux différents stades de l'évolu-

tion, on constate que l'ablation faite au début de la métamorphose empêche l'entrée en jeu de la fonction glycogénique du foie.

Cependant des objections sérieuses ont été faites à la conception d'Aron.

Chez l'embryon de Poulet, la fonction glycogénique du foie s'établit au huitième jour de l'incubation. Or les expériences de Guelin-Schedrina démontrent que l'injection d'insuline dans les vaisseaux embryonnaires de Poulet, au cinquième ou au sixième jour, n'avance pas la formation du glycogène hépatique. Comme on pourrait objecter que d'autres sécrétions internes doivent intervenir, Guelin-Schedrina a greffé des embryons de 2 jours dans l'allantoïde d'embryons de 8 jours. Le développement du greffon se fait fort bien et des anastomoses vasculaires s'établissent entre les deux embryons. Cependant la fonction glycogénique ne se développe qu'au terme habituel : les produits d'un organisme fœtal avancé restent sans influence. L'auteur fait justement remarquer qu'entre le huitième et le neuvième jour commence la différenciation de la thyroïde, du pancréas, des cellules chromaffines des surrénales. Ainsi au milieu de l'incubation apparaît une nouvelle phase biochimique.

Avant l'entrée en fonction du foie, le poumon semble jouer un rôle important dans la glycogénie. Parhon et Milcou ont constaté, en effet, sur des fœtus de porc pesant de 15 à 500 grammes, que cette glande contient une forte proportion de glycogène, alors que le foie en est presque totalement dépourvu. A cette action du poumon s'ajoute, chez les Mammifères, l'action du placenta qui semble également assumer tout d'abord une partie du rôle qui, plus tard, reviendra au foie.

Ce que nous disons du glycogène s'applique également au fer. Au début de la vie intra-utérine, le placenta met en réserve le glycogène et le fer, et abandonne ces substances quand les fonctions glycogénique et martiale se développent. Chipman a constaté cette corrélation chez le Lapin : le glycogène et le fer diminuent dans le placenta du 16e au 22e jour, au moment où la glycogénie hépatique et la fonction martiale apparaissent.

Suivant les espèces animales, le foie du fœtus contient des quantités de glycogène légèrement inférieures ou supérieures à celles de la mère. Morris et Slemons trouvent chez le fœtus humain 1,15 et chez la mère 1,32 ; Aron, 0,5 à 0,7 chez le fœtus du Cobaye, 1,10 à 1,15 chez la mère. Les différences sont analogues chez le Lapin et le Chien. Au contraire, le foie du fœtus, chez les Porcins et les Bovidés, contient, d'après Aron, 10 à 20 o/o de plus que le foie de l'adulte. Ces résultats tendent à faire admettre que dans chaque espèce, se fait une réglementation particulière de la glycogénie hépatique dirigée par l'hormone du pancréas fœtal.

En même temps que se développe la fonction glycogénique, le foie acquiert de nouvelles propriétés. C'est ainsi qu'il devient capable de neutraliser les *substances toxiques*.

J'ai utilisé comparativement le foie et la rate d'un fœtus à terme, tué par céphalotripsie : le foie a neutralisé la nicotine, la rate est restée inefficace. Comparativement, j'ai sacrifié une femelle de Cobaye, au début de la gestation. La fonction glycogénique n'était pas développée. Ni le foie des fœtus, ni le placenta, ni la rate de la mère n'ont agi sur la nicotine : seul le foie de la mère a neutralisé le poison.

Sécrétion biliaire. — La *fonction biliaire* commence à se manifester, chez le fœtus humain, dès le quatrième mois, avant la fonction glycogénique, et devient très intense au sixième mois. En même temps l'intestin se remplit de méconium. Ce déchet est formé par la sécrétion biliaire qui déverse de la bilirubine et du cholestérol. A côté du pigment biliaire, on trouve une petite quantité de coproporphyrine, qui en provient. Il n'y a pas d'urobiline et cette constatation est invoquée en faveur de l'origine bactérienne de cette substance. Si on en trouve dans le foie du fœtus, c'est que l'urobiline formée chez la mère par les microbes intestinaux, traverse facilement le placenta et arrive au foie qui l'arrête.

En plus des déchets d'origine biliaire, le méconium renferme des substances provenant du liquide amniotique. Parat a décrit dans la muqueuse intestinale du fœtus humain des cellules spéciales, chargées de granulations éosinophiles, qui semblent agir sur les cellules et les particules du vernix, tenues en suspension dans le liquide amniotique.

Le fonctionnement des voies biliaires est complété par le développement de la vésicule qui apparaît de bonne heure, mais ne commence à fonctionner qu'assez tard ; jusqu'au cinquième ou sixième mois, elle ne contient que du mucus.

Hématopoèse. — Chez les Oiseaux, les Reptiles et les Sélaciens, les globules du sang se développent, en dehors du système cardio-vasculaire de l'embryon, à la surface du vitellus. Il en est de même chez les Mammifères ; mais cette disposition est transitoire, car le foie ne tarde pas à devenir l'organe central de l'hématopoèse. Entrevue par Reichert (1840) et par Weber, la fonction hématopoétique du foie fœtal fut étudiée par Fahrer et surtout par Kölliker, d'après qui le foie transformerait en cellules rouges les hématies primitives incolores que lui apporte la veine ombilicale. Plus tard, la rate vient collaborer avec le foie. Ainsi se trouve constituée une deuxième période, après quoi le rôle hématopoétique du foie diminue. L'être s'achemine ainsi vers la troisième période, période définitive, où l'hématopoèse est assurée par la moelle osseuse. Le foie n'agit plus, chez l'adulte, que sur la constitution chimique du sang ; mais dans certaines conditions pathologiques, il retrouve l'activité de la période fœtale.

Les cellules sanguines primitives ou *hématogonies* sont dépourvues d'hémoglobine. Plus tard, quand l'hémoglobine apparaît, elles se transforment en hématies primordiales, douées du pouvoir de se multiplier.

Puis elles cèdent la place aux hématies secondaires qui sont nucléées et qui s'observent encore dans le sang du fœtus à terme ; mais à ce moment la plupart d'entre elles ont perdu leur noyau et se sont transformées en hématies définitives.

Foa et Salvioli ont observé dans le foie fœtal, des globules rouges uni- et multinucléés : des globules nucléés sans hémoglobine ; des mégacaryocytes. Ceux-ci se trouvent dans le foie des fœtus très jeunes n'ayant pas plus de 1 mois 1/2. On avait décrit, autrefois, des cellules vaso- et globulo-formatrices, issues des mégacaryocytes, mais, comme l'a montré Nattan-Larrier, ce sont des erreurs d'interprétation dues à l'obliquité des coupes. Ce qu'on observe, ce sont des globules rouges nucléés, qui prennent naissance dans l'intérieur des vaisseaux et sont entraînés par le courant sanguin. Neumann en a trouvé dans les veines sus-hépatiques une plus grande quantité que dans la veine porte.

Aron a soutenu que les globules rouges pouvaient se former aux dépens des cellules hépatiques. Mais cette opinion n'est guère acceptée. On admet généralement que l'endothélium vasculaire donne naissance aux hématies primordiales. Celles-ci disparaissent au seizième jour chez le fœtus du Lapin, au deuxième mois chez le fœtus humain, un peu après l'apparition des hématies secondaires.

Chipman, Aron, Grynfeltt et Hédon ont décrit dans le foie, des *grains ferriques*, précurseurs du pigment sanguin. Ces grains ferriques sont surtout abondants dans les zones périportales. Ils s'accumulent dans les cellules au voisinage du pôle biliaire. Le pigment ferrugineux est donc un produit élaboré par la cellule hépatique.

Les infections sont capables, par les réactions qu'elles suscitent, de raviver, après la naissance, les fonctions hématopoétiques du foie. Elles agissent d'autant mieux que le sujet est plus jeune. Nattan-Larrier a constaté qu'une infection survenant dans les premiers jours de la vie, peut déterminer une réaction embryonnaire du foie. On retrouve, dans les pointes capillaires, des figures caryocinétiques, des globules rouges nucléés et des cellules basophiles. Dans certains cas d'infection atténuée, et notamment dans certaines formes de tuberculose, le foie de l'adulte peut reprendre un aspect fœtal ou renfermer un nombre considérable d'hématies nucléées. Il en est de même dans les leucémies myélogènes.

Le développement précoce et rapide du foie et l'importance du rôle dévolu à cette glande dans le métabolisme général, lui ont fait attribuer une influence sur la morphogénèse et l'organogénèse. Ce n'est là qu'une hypothèse, intéressante ou même plausible, mais nullement démontrée.

Nous possédons, par contre, des renseignements intéressants sur le rôle hormonal du foie fœtal. On y trouve, en effet, de fortes quantités de vitamine A ; la proportion est plus élevée que chez l'adulte : 5.000 unités en moyenne d'après von Euler. Ce qui est plus curieux, c'est que le foie des animaux sensibles à l'avitaminose C possède, pendant la vie fœtale, un pouvoir synthétique qu'il perd après la nais-

sance. C'est ce qui est démontré aussi bien pour l'Homme que pour le Cobaye. Nous reviendrons sur ces faits dans le chapitre consacré à l'action du foie sur les hormones et les vitamines. Ajoutons que le foie du fœtus est fort riche en principes anti-anémiques, beaucoup plus riche que le foie des enfants et des adultes (Whipple).

Culture du tissu hépatique. — L'étude des fonctions du foie fœtal doit être complétée par les résultats qu'ont obtenus, en faisant des *cultures* du tissu hépatique, Smirnowa, Lynch, Levi, Policard, Mitsuda, Kapel et, plus récemment, Doljanski (1), dont nous suivrons la description.

Sur un embryon de Poulet de 8 jours, Doljanski prélève un fragment de foie qu'il place sur du plasma coagulé. Après 48 heures, les cellules mésenchymateuses se développent et les éléments épithéliaux prolifèrent, mais plus lentement, et forment des tubes hépatiques, mais les cellules mésenchymateuses plus actives finissent par étouffer les autres.

Des repiquages fréquents permettent d'isoler les cellules épithéliales. Celles-ci forment des membranes à contours nets. Elles ont une forme polyédrique ; leur diamètre est de 15 à 30 μ. Les noyaux sont arrondis, riches en chromatine, contenant deux nucléoles. La multiplication se fait par caryocinèse. Quelques cellules s'hypertrophient et parfois se fusionnent pour former une masse syncytiale. Ces membranes épithéliales sont souvent riches en glycogène, mais, dans les passages successifs, le glycogène diminue et peu à peu est remplacé par de la graisse.

Ephrussy et Lacassagne ont fait des cultures avec des foies de Lapins âgés de 20 jours. Ils ont observé au bout de 24 heures une sortie des leucocytes et, au bout de 48 heures, une prolifération des fibroblastes. Au troisième jour commence une sortie des cellules épithéliales qui sont facilement reconnaissables au huitième jour, malgré la poussée des fibroblastes. Les résultats sont semblables quand on utilise le foie de Lapins nouveau-nés ou âgés de 8 jours. Si, au contraire, on prend le foie de Lapins adultes, âgés de 2 à 7 ans, on n'observe aucune émigration de cellules : les fragments restent inchangés.

P. Rous et W. Beard ont cultivé les cellules de Kupffer. Pour isoler ces éléments, ils injectent dans les veines d'un Lapin une suspension d'oxyde ferrique γ de Bandisch et Welo. Trois jours plus tard, ils sacrifient l'animal, font une perfusion du foie et, au moyen d'un aimant, attirent les cellules de Kupffer qui sont surchargées d'oxyde ferrique fortement magnétique. Ces cellules acquièrent une taille énorme, ayant au moins 40 μ, atteignant et dépassant même 100 μ. Elles n'ont qu'un seul noyau et sont remarquables par leur aptitude à fixer toute particule qui vient en contact avec elles.

(1) L. Doljanski. Cultures pures du tissu hépatique *in vitro*. *Soc. de Biologie*, 1929, t. CI, p. 754 et t. CII, p. 629.

V

CIRCULATION SANGUINE

Le foie reçoit du sang de deux vaisseaux différents : l'artère hépatique, qui lui fournit l'oxygène nécessaire à sa nutrition et à quelques-unes de ses fonctions ; la veine porte qui lui apporte les diverses substances qu'il arrête, modifie ou transforme.

La *quantité de sang* qui traverse le foie en 24 heures est extrêmement considérable. Chez un Chien de 20 kilogrammes, Flügge trouve que le débit est de 500 centimètres cubes en une minute ; chez un Chien de 15 kilogrammes, il est de 420 centimètres cubes. On en conclut, par comparaison, qu'il atteint 1.500 centimètres cubes chez un Homme de 70 kilogrammes ; de cette masse sanguine, les deux tiers sont fournis par la veine porte, un tiers par l'artère hépatique (Burton Opitz). Si l'on considère ce qui se passe à la sortie du foie, on trouve que le cœur d'un Homme reçoit par minute 3.600 centimètres cubes de sang ; 2.400 proviennent de la veine cave ; 1.200 centimètres cubes sont déversés par le foie ; mais le débit de cet organe est fort variable : il diminue par moments, à la suite de la fermeture du barrage sus-hépatique ; il augmente dans maintes circonstances, atteint et dépasse 2.000 centimètres cubes et peut même s'élever beaucoup plus haut, jusqu'à représenter 70 et 80 o/o de la quantité de sang qui arrive au cœur.

La circulation du foie est extrêmement active, mais si l'on mesure la quantité de sang qui traverse les divers organes en une minute et si on rapporte les résultats à une même unité, 100 grammes de tissu, on arrive à des résultats bien différents, comme le montrent les chiffres suivants empruntés à Wiggers et à Biedl.

Quantité de sang traversant par 1 minute, 100 gr. de :		*D'après Wiggers*	*D'après Biedl*
Thyroïde		560	500
Poumon		»	500
Surrénale		490	»
Rein		150	100
Foie	v. porte 59 a. hép. 25	84	100
Cœur		»	30
Muscle au repos		12	12

VEINE PORTE

Les *capillaires hépatiques* opposant au sang une notable résistance, la pression dans la veine porte est plus élevée que dans les autres veines ; elle oscille, chez le Chien, entre 7 et 20 millimètres de mercure et peut monter à 24 pendant la période digestive (Rosapelly). Les expériences très précises de Villaret donnent une moyenne de 5 millimètres. La circulation est assurée par la faible pression sus-hépatique, qui n'atteint que 3 ou 4 millimètres et peut même tomber à — 7 et — 8. Il est facile de comprendre qu'une pression, négative au delà du foie, doit produire le même effet qu'une pression positive en deçà de la résistance ; autrement dit, son influence s'ajoute à celle de la pression porte et augmente, en quelque sorte, la valeur positive de celle-ci.

Les chiffres que nous venons de donner se rapportent à la pression constante, c'est-à-dire débarrassée des oscillations continuelles qui la font varier. Or chaque mouvement inspiratoire produit dans la veine cave inférieure un abaissement de la pression, qui se fait sentir au confluent des veines sus-hépatiques : c'est alors qu'on trouve les chiffres de — 7 et — 8, c'est-à-dire les conditions les plus favorables à la circulation ; en même temps, les organes abdominaux sont refoulés par suite de l'abaissement du diaphragme, et la pression s'élève dans le système porte ; voilà comment la circulation intrahépatique est considérablement favorisée par l'inspiration. Elle est gênée par l'expiration et par l'effort, qui produisent une augmentation de pression dans les veines sushépatiques.

Pour déterminer la vitesse de la circulation intrahépatique, Rosapelly (1) introduit dans la veine porte 0 gr. 8 à 1 gramme de ferrocyanure de potassium et constate que ce sel apparaît dans les veines sus-hépatiques 8 secondes après l'injection ; la quantité éliminée augmente peu à peu, atteint son maximum vers la 30e seconde, puis diminue ; au bout d'une minute on ne trouve plus de ferrocyanure. Les recherches récentes de Cherry et Crandall donnent, par une méthode différente, des chiffres analogues : pour traverser le foie, chez le Chien, le courant sanguin met en moyenne 13 secondes, le minimum étant de 5 secondes et le maximum de 25.

En pratiquant des circulations artificielles, Rosapelly a constaté qu'il faut faire passer 200 centimètres cubes de liquide en une minute, pour que le ferrocyanure traverse le foie avec la même rapidité que sur l'animal vivant. Or, dans la veine porte, la surface de section est d'environ 1 centimètre carré ; la vitesse est de 33 millimètres par seconde. Dans les branches de bifurcation, dont le calibre est supérieur d'un tiers à celui du

(1) ROSAPELLY. Recherches théoriques et expérimentales sur les causes et le mécanisme de la circulation du foie. *Thèse de Paris*, 1873.

tronc, la vitesse est de 22 millimètres ; dans les veines sushépatiques, dont le calibre est double, le sang ne parcourt plus que 16 millimètres à la seconde. Enfin, dans la portion intermédiaire, c'est-à-dire dans les capillaires, on peut évaluer la rapidité du courant sanguin à 4 ou 5 millimètres.

La méthode des circulations artificielles a permis encore de mesurer la résistance que les capillaires du foie opposent au passage du sang venant de la veine porte ou de l'artère hépatique. La circulation veineuse ne s'arrête que lorsque la pression sushépatique est presque égale à la pression porte ; au contraire, la circulation artérielle est suspendue pour peu qu'on élève la pression sushépatique, alors même que cette pression est encore de sept à huit fois inférieure à celle de l'artère : les capillaires artériels semblent donc opposer au passage du sang une plus grande résistance que les capillaires veineux. Ce résultat conduit à admettre une certaine indépendance entre les deux systèmes ; pourtant cette indépendance n'est pas absolue : en augmentant la pression dans la veine porte, on gène la circulation artérielle et réciproquement. Rosapelly avait constaté, en pratiquant simultanément des circulations artificielles dans les divers vaisseaux du foie, que l'écoulement du liquide apporté simultanément par la veine porte et par l'artère hépatique, était un peu plus considérable que la somme des écoulements successifs par l'un et l'autre vaisseau. Ce résultat, qui paraît assez paradoxal, est controuvé par Gad, Betz, Cavazzani. D'après ces physiologistes il y aurait au contraire diminution de l'écoulement, l'augmentation de la pression artérielle entravant l'écoulement par la veine porte (Cavazzani). Les obstacles apportés au cours de la bile gènent la circulation sanguine, au point de déterminer parfois de l'ascite et de l'hypertrophie de la rate (Maragliano).

La circulation sanguine peut encore être modifiée par les variations de calibre des vaisseaux. Plusieurs observateurs, opérant sur des animaux vivants, ont remarqué que la veine porte est contractile ; Kölliker, Virchow ont vérifié le fait sur des cadavres de suppliciés. Les contractions du tronc porte doivent favoriser le cours du sang.

D'après Pana, les fibres musculaires de la veine porte s'atrophient avec l'âge, tandis que se produit une hypertrophie fibreuse des parois, complétée parfois par une augmentation des fibres élastiques. On observe souvent dans les affections du foie une sclérose de la veine porte ; dans les cas où la circulation portale est gênée, les fibres musculaires s'hypertrophient.

Des changements se produisent constamment dans le calibre des capillaires et modifient sans cesse le cours du sang. Il résulte, en effet, des expériences de Héger qu'un courant de sérum qui, sous une pression constante, traverse un foie préparé pour la circulation artificielle, ne s'écoule pas d'une façon uniforme ; on observe une série d'oscillations, qui sont surtout marquées dans la première heure, et diminuent ensuite ; quand l'organe est mort, l'écoulement se fait d'une façon continue,

comme à travers un tube inerte. L'adjonction d'un alcaloïde au sérum modifie notablement la vitesse du courant sanguin. Ces variations doivent évidemment reconnaître pour cause des changements dans le calibre des capillaires. Si l'on veut bien se rappeler que les quantités écoulées dans un même temps et sous une même pression, sont proportionnelles à la quatrième puissance des diamètres, on comprendra que le moindre changement dans le calibre des petits vaisseaux devra se traduire par des modifications considérables dans la vitesse de l'écoulement.

En injectant 2 milligrammes de nicotine dans la veine porte d'un Chien, François Franck et Hallion ont observé une diminution de volume de la glande, provoquant une augmentation de la pression dans le système porte et une élévation de la pression artérielle, caractérisée par d'énormes oscillations systo-diastoliques. Cette dernière manifestation est d'ordre réflexe et disparaît après énervation du foie.

La contraction des capillaires hépatiques, que provoquent diverses substances toxiques, a pour conséquence de prolonger le contact des poisons avec le parenchyme hépatique. Elle favorise ainsi la pénétration dans les cellules du foie et, plus spécialement, dans les cellules de Kupffer, qui ont la propriété de capter les particules solides et les matières dissoutes que charrie le sang de la veine porte.

Pendant la période digestive, le système veineux abdominal est gorgé de sang, ce qui augmente la pression constante du système porte. L'inanition a un effet diamétralement opposé. Il doit se produire, dans ces diverses conditions, des modifications dans la rapidité du courant sanguin qui traverse le foie ; mais, nous n'avons trouvé sur ce sujet aucune expérience démonstrative.

Les travaux très intéressants de Glenard, Sicaud, Sérégé (1) tendent à faire admettre une certaine indépendance circulatoire entre les deux lobes du foie. Deux courants sanguins arriveraient dans le tronc porte et couleraient côte à côte sans se mélanger. Le sang des veines splénique et petite mésaraïque, provenant de la rate et de la partie terminale du gros intestin, se rendrait au lobe gauche du foie ; le sang de la grande mésaraïque, provenant de l'intestin grêle et de la partie supérieure du gros intestin, servirait à irriguer le lobe droit. Il y aurait ainsi deux départements dont la démarcation est assez exactement représentée par une ligne allant de l'incisure biliaire à l'embouchure des veines sushépatiques.

Cette dualité circulatoire se superpose à l'origine embryologique du foie, qui peut être considéré comme formé de plusieurs lobes dont chacun se développe par réticulation secondaire d'un vaisseau embryonnaire.

Les relations entre les différentes parties du foie et les diverses bran-

(1) SÉRÉGÉ. Contribution à l'étude de la circulation du sang porte dans le foie. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1901, pp. 271-275 ; 291-295 ; 311-314.

che des systèmes porte et sushépatique, se trouvent résumés dans le tableau suivant :

Sinus de clivage	*Région du foie*	*Système porte*	*S. sus hépatique*
Veine omphalo-mésent. droite	Lobe lat. dr. sup. Lobe lat. dr. inf.	Br. arquée. Br. descend.	V. sus-hép. droite.
V. ombilicale droite.	Lobe moyen droit	Br. ascend. Br. cystique	V. sus-hép. accessoires.
V. ombilicale gauche	Lobe moyen gauche.	Bouquet vasculaire droit	V. sus-hép. médiane.
V. omphalo-mésent. gauche	Lobe lat. g. sup. Lobelat. g. inf.	Bouquet vasc. g. Br. angulaire.	V. sus-hép. gauche.
Canal d'Aranzi	Lobe de Spiegel	Br. de Spiegel	Groupe ventral.

Quelques expériences semblent démontrer la réalité de cette conception. Ainsi la compression de la veine sushépatique gauche entraîne la congestion du lobe gauche, de l'estomac, de la rate et de la partie inférieure du gros intestin. La compression de la veine sushépatique droite a pour résultat la congestion du lobe droit, de la deuxième portion de l'intestin grêle et du commencement du gros intestin.

L'indépendance des deux lobes est encore mise en évidence par les expériences de Wanke sur la contraction hépatique et sur l'opacification des territoires vasculaires après injections en différents points. Elle ressort aussi des recherches sur la vitesse de la circulation sanguine. Le ferrocyanure de potassium met 45 secondes à traverser le lobe droit et 95 à traverser le lobe gauche.

Quelques faits pathologiques viennent confirmer ces données expérimentales en établissant que les troubles gastriques retentissent de préférence sur le lobe gauche ; les troubles du duodénum et du jéjunum sur le lobe médian et ceux de la partie inférieure de l'iléon et de la partie supérieure du gros intestin sur le lobe droit.

Les analyses chimiques de Sérégé montrent les différences fonctionnelles des deux lobes au cours de la digestion. Voici les chiffres qu'a donnés le dosage de l'urée et du glycogène :

	Urée		*Glycogène*	
	Lobe gauche	*Lobe droit*	*Lobe gauche*	*Lobe droit*
A jeun.	48	48	1,90	1,57
2 h. après repas	65	48	1,17	0,93
4 h. »	64	70	3,45	3,86
6 h. »	68	81	3,83	4,35
8 h. »	50	50	1,61	1,15

A ces différences chimiques Sérégé superpose des différences biologiques. Il détermine sur des Lapins la toxicité des extraits obtenus en faisant macérer du foie de Chien dans trois parties d'eau salée. Si le Chien

est à jeun, l'extrait du lobe gauche amène de la somnolence et un abaissement de la température, tandis que l'extrait du lobe droit provoque une forte hyperthermie, après une phase passagère d'hypothermie. Quand l'animal est en digestion, c'est l'extrait du lobe droit qui détermine les convulsions les plus violentes.

Les critiques, formulées par Gilbert et Villaret, commandent une certaine réserve. Cependant la question posée par les expériences que nous avons rapportées est trop intéressante pour ne pas mériter de fixer l'attention.

VEINES SUSHÉPATIQUES

Les veines sushépatiques ne sont pas de simples canaux ramenant à la veine cave inférieure le sang qui a traversé le foie. Elles jouent, au moins chez les carnassiers, un rôle actif; elles règlent par leurs contractions l'intensité du débit sanguin.

Il existe, en effet, dans les veines sushépatiques de certains Carnassiers, le Chien par exemple, un véritable système de barrage, indiqué par François Frank et Hallion, bien étudié par Gilbert et Villaret, par Arey et Simonds (1920), Jaffé, Popper (1931). Ces barrages sont constitués par de volumineux anneaux musculaires, véritables sphincters veineux, et par des fibres longitudinales, groupées en piliers et faisant saillie dans l'intérieur de la veine. La contraction de ce système arrête le cours du sang et provoque ainsi une congestion hépatique très marquée. C'est ce qui se produit à la suite des injections intraveineuses de sang, de sérum, de solutions salées isotoniques ; le spasme sushépatique se produit, qui arrête l'écoulement des liquides : ceux-ci s'accumulent dans le foie et le distendent, lui donnant souvent un volume énorme.

La barrière musculaire sushépatique fait défaut chez les Herbivores. Le poumon se trouve ainsi moins bien protégé contre les pléthores : les injections de liquide qui produisent, chez le Chien, une dilatation du foie, peuvent déterminer chez le Lapin l'œdème aigu du poumon. On a soutenu aussi que cette différence anatomique explique les manifestations différentes des chocs. Le choc peptonique, par exemple, entraîne chez le Chien un spasme des veines sushépatiques ; chez le Cobaye un spasme des muscles bronchiques.

Chez l'Homme, comme l'ont établi les recherches d'Elias et Feller (1931), la disposition est spéciale. Il n'y a pas de barrage comme chez les Carnassiers, mais il existe des amas de fibres lisses dans la partie terminale des gros troncs sushépatiques. Popper a montré que les petites veines à parois minces s'ouvrent dans des veines plus grosses, en traversant obliquement leurs parois épaisses : celles-ci sont donc disposées pour jouer le rôle d'un sphincter. Il existe ainsi chez l'Homme

un barrage, analogue à celui du Chien, mais disposé d'une façon toute différente.

Le barrage sushépatique est innervé par le sympathique et le pneumogastrique. L'excitation du premier en amène l'ouverture et l'excitation du second la fermeture. De nombreuses excitations mettent en jeu, par action réflexe, l'un ou l'autre de ces deux systèmes. B. Brunelli a décrit un réflexe sino-hépatique : l'excitation du sinus carotidien amène une fermeture du barrage, d'où augmentation de volume du foie, baisse de la pression sanguine, hypotension dans l'artère pulmonaire.

L'histamine est une substance vago-mimétique, dont l'injection produit le même effet que l'excitation du pneumogastrique. Elle provoque chez les Carnassiers, Chiens et Chats, un spasme sushépatique, se traduisant par une congestion intense du foie et secondairement, un abaissement de la pression artérielle. Injectée aux mêmes animaux, l'adrénaline relâche les veines hépatiques et fait contracter les veines du système porte, d'où diminution de volume du foie, abaissement de la pression osmotique et reflux de la lymphe vers le sang (Pick). Chez le Lapin, au contraire, le foie augmente considérablement de volume ; ce fait paradoxal, découvert par Neubauer, s'explique par l'absence du système de barrage : il en résulte une dilatation du système veineux sushépatique, rempli par le sang que chasse la contraction des vaisseaux abdominaux.

VASO-MOTEURS

L'étude des *vaso-moteurs* du foie a été poursuivie avec soin par François Franck et Hallion (1), puis par Burton-Opitz (1910), Griffiths et Emery (2). Les fibres *vaso-constrictives* quittent la moelle par les sixième et septième paires dorsales, suivent les nerfs splanchniques et, après avoir traversé les ganglions cœliaques, se rendent au foie en cheminant le long du canal cholédoque, de l'artère hépatique et de la veine porte.

L'excitation du bout périphérique des nerfs hépatiques produit une vaso-constriction se traduisant par une diminution de volume du foie. L'effet est dû à une action sur les terminaisons de la veine porte, car il se produit encore après ligature de l'artère hépatique. Celle-ci se contracte aussi sous l'influence de l'excitation nerveuse ; mais le résultat expérimental est moins net.

(1) Fr. Franck et Hallion. Innervation vaso-motrice du foie. *Archives de Physiologie normale et path.*, 1896, t. VIII, pp. 908, 923 ; 1897, t. IX, pp. 434, 448. Cf. le très intéressant travail de R. Fauvert, Le foie vasculaire. *Thèse de Paris*, 1935 (index bibliographique).

(2) F. R. Griffiths and E. Emery. The vasomotor control of the liver circulation. *Amer. Journal of Physiologie*, 1930, t. XCV, p. 20.

L'excitation du splanchnique préganglionnaire provoque une vaso-constriction hépatique : c'est une action directe sur les vaisseaux, car elle persiste après extirpation de la capsule surrénale. La contraction des vaisseaux fait que le foie déverse plus de sang qu'il n'en reçoit : le réservoir sanguin se vide et le volume de l'organe diminue (Eckardt).

Les nerfs *vaso-dilatateurs* du foie sont mal connus. François Franck et Hallion avaient cru en démontrer l'existence dans le pneumogastrique. Mais le résultat n'a pas été confirmé par Griffiths et Emery, ni par Fauvert. On a supposé que les fibres vaso-dilatatrices suivaient les splanchniques et que leur influence était masquée par l'action beaucoup plus énergique des vaso-constricteurs. L'extirpation du plexus solaire ou la section des ganglions semi-lunaires, en supprimant l'action tonique du système sympathique est suivie d'une congestion intense.

De nombreux *réflexes* se produisent, qui modifient la circulation du foie. François Franck et Hallion ont observé la constriction des vaisseaux hépatiques en faradisant le nerf vertébral, les ganglions cervicaux ou du moins le ganglion cervical inférieur, l'anse de Vieussens, le premier ganglion thoracique. Il s'agit bien de réflexes, car ces effets ne se produisent plus si l'on a sectionné les rameaux communicants des nerfs dorsaux.

François Franck et Hallion ont encore montré que l'excitation des nerfs de la sensibilité générale, bout central du crural ou du sciatique, provoque toujours de la vaso-constriction réflexe ; le phénomène se produit même après extirpation des capsules surrénales (Griffiths et Emery).

L'excitation des nerfs sensibles viscéraux donne des résultats moins constants : le plus souvent une vaso-dilatation viscérale avec vaso-constriction de la périphérie cutanée.

Les réflexes vaso-dilatateurs peuvent encore être mis en évidence, comme l'ont montré Griffiths et Emery, en portant de faibles excitations sur le bout central du sciatique.

L'étude des réflexes vaso-moteurs permet d'expliquer l'influence de diverses conditions physiologiques ou pathologiques, comme l'asphyxie et l'action des substances pharmaco-dynamiques, en tête desquelles la nicotine.

L'asphyxie progressive amène une vaso-constriction du foie avec élévation de la pression artérielle. Si l'on a coupé les nerfs du foie, l'organe subit d'abord une dilatation passive sous l'influence de l'augmentation progressive de la tension vasculaire, puis il se contracte sous l'influence d'une décharge d'adrénaline.

Par sa méthode spéciale de pléthysmographie, H. Mattsson (1) a pu observer les variations physiologiques du foie, sur des animaux non anesthésiés. Dans ces conditions, chez l'animal au repos, on note de

(1) H. Mattsson. A plethysmographic study of changes in the volume of the liver in the intact animal. *The Amer. Journal of Physiologie*, 1929, t. XC, p. 146.

faibles variations, synchrones au pouls et à la respiration, c'est-à-dire augmentation à l'inspiration et diminution expiratoire. Un bruit inopiné provoque une légère augmentation, puis une diminution plus marquée de l'organe. Voilà un remarquable exemple d'une vaso-constriction réflexe d'ordre psycho-sensoriel.

LE FOIE, RÉSERVOIR ANNEXE DU SYSTÈME CIRCULATOIRE

Une partie seulement, qu'on peut évaluer aux trois quarts de la masse totale du sang, est en circulation dans le système vasculaire ; elle constitue la partie fonctionnelle. Une autre quantité, le quart environ, est en dépôt dans les organes et les tissus : c'est la réserve potentielle qui est mobilisée suivant les besoins de l'organisme.

Bien que le sang puisse s'accumuler dans toutes les parties du corps, il est trois systèmes qui interviennent d'une façon prépondérante : c'est d'abord le territoire cutané avec les plexus veineux des papilles ; c'est ensuite le poumon qui sert de tampon entre les deux cœurs : c'est enfin le système splanchnique abdominal avec deux organes d'une importance capitale : la rate et le foie ; tous deux sont couplés et agissent conjointement. Mais il y a entre eux une différence fonctionnelle importante : la rate est surtout un réservoir de globules rouges ; le foie emmagasine surtout le plasma. Quant aux leucocytes, ils s'accumulent dans le système capillaire.

Par son volume et par le développement de son réseau vasculaire, par la facilité de sa distension et sa rétractilité, le foie peut être considéré comme le plus vaste réservoir sanguin de l'économie.

Placé juste avant l'embouchure de la veine cave inférieure dans l'oreillette droite, le foie, suivant que le barrage veineux sushépatique est ouvert ou fermé, permet ou empêche l'arrivée d'une masse considérable de sang. Les observations cliniques ont montré que de grandes quantités de sang s'accumulent dans le réseau hépatique quand le cœur faiblit ou se laisse distendre. Le foie s'imbibe, suivant l'expression classique, comme une éponge. Ce rôle a été précisé par l'expérimentation.

A l'état normal, l'organisme utilise un volume de sang aussi réduit que possible et remplit au maximum ses réservoirs. Or, le foie de l'Homme peut emmagasiner de 1.400 à 1.500 centimètres cubes (Villaret) et même, dans certaines conditions pathologiques, jusqu'à 2 et 3 litres, près des deux tiers de la masse sanguine. On conçoit l'importance des troubles circulatoires dans les cas de cirrhose où l'organe ne peut plus recevoir que 100 et parfois seulement 50 centimètres cubes de liquide (Azoulay et Jacquelin).

Dans les conditions physiologiques, l'équilibre est maintenu entre l'entrée du sang et sa sortie. Mais, à chaque instant, des modifications surviennent. Pour peu que l'organisme accomplisse un travail musculaire, la masse circulante augmente et cette augmentation atteint par-

fois près de 30 o/o. Sous l'influence du froid, les vaisseaux cutanés se contractent, la tension artérielle s'élève et le sang, refoulé de la périphérie, s'accumule dans le foie ; en cas d'échauffement, les phénomènes inverses se produisent.

La quantité de sang contenue dans le foie varie aussi avec sa teneur en oxygène. Quand ce gaz est surabondant, dans les cas d'hyperpnée par exemple, la masse circulante diminue et la réserve hépatique se remplit : elle se vide si le sujet respire dans une atmosphère riche en acide carbonique.

Les modifications de la pression artérielle agissent automatiquement sur le réservoir hépatique. Si la tension artérielle tend à baisser, le foie se contracte et rétablit l'équilibre en mettant en circulation une partie de sa réserve. S'il s'est produit une hémorragie, la contraction du foie et de la rate peut être assez forte pour dépasser le but : ainsi s'explique le fait paradoxal d'une légère augmentation du nombre des hématies, après une petite saignée. La réaction hépatique ne peut être attribuée à la décharge d'adrénaline qui se produit dans ces conditions : elle est liée à un réflexe vasculaire ; car elle ne se produit plus après section des nerfs hépatiques.

Réciproquement, toute augmentation de la tension artérielle est suivie d'un refoulement du sang dans les vaisseaux hépato-spléniques et d'un blocage par la contraction du sphincter sushépatique.

L'observation journalière permet de constater qu'après une alimentation copieuse et surtout après un repas riche en matières azotées, ainsi qu'après l'ingestion d'une grande quantité de liquide, le système porte se remplit et le foie augmente de volume. Une certaine gène dans l'hypochondre droit, voire une certaine douleur, surtout marquée pendant la marche, traduisent assez souvent cette congestion prandiale.

De nombreuses expériences ont précisé le rôle du foie dans la régulation de la masse sanguine. Cohnheim et Lichteim injectent de l'eau salée dans les veines de façon à tripler la masse du sang. S'ils opèrent sur le Chien, ils constatent une congestion du système porte, une turgescence du foie et parfois un peu d'ascite. Mais, chez le Lapin, l'absence du sphincter sushépatique ne permet pas cette accumulation de liquide. Le réservoir hépatique n'intervenant pas pour entraver la pléthore, une congestion pulmonaire se produit, pouvant aboutir à l'œdème aigu. Lamson et Roca, injectant de l'eau salée dans les veines d'un Chien normal, constatent que l'hydrémie est passagère : elle ne dure guère plus de 40 minutes, tandis que sur un Chien porteur d'une fistule porto-cave, elle persiste pendant plus de 2 heures.

En injectant lentement, en 2 ou 3 heures, 2 à 3 litres d'eau salée dans les veines de Chiens pesant de 15 à 20 kilogrammes, Fauvert a constaté que le cœur ne faiblit pas et que la pression artérielle reste normale. La pression ne varie pas non plus au confluent sushépatique, tandis qu'elle s'élève notablement dans le système porte : le liquide arrivant avec force s'arrête dans le foie qui augmente de volume.

Landau et Von Pap ont appliqué à la clinique les épreuves d'hydrémie provoquée. Ils injectent de l'eau salée dans les veines et apprécient la dilution du sang par la numération des globules rouges. Chez les sujets normaux, l'hydrémie est passagère et parfois même fait défaut, tandis que le foie, remplissant son rôle de réservoir, augmente de volume. Chez les malades, atteints d'affections hépatiques, la dilution du sang se produit constamment et se prolonge pendant 3 et 4 heures.

Le foie joue un rôle important dans le mécanisme des *diurèses* consécutives aux fortes ingestions de liquide et explique les différences qu'on observe d'une espèce à l'autre. Chez les Herbivores, dépourvus du sphincter sushépatique, la diurèse est constamment précédée d'une dilution sanguine et est proportionnelle à cette dilution. La même relation ne s'observe pas chez les Carnassiers, ni chez l'Homme : la diurèse n'est pas conditionnée par une phase préalable de dilution sanguine (1). Elle est consécutive à une accumulation dans les réservoirs qui constituent ce que Wolhard a appelé les « pré-reins ».

Action des hormones sur la circulation. — Différentes *hormones* et divers produits organiques interviennent constamment pour modifier la circulation hépatique. Leur action a été mise en évidence par de nombreuses recherches, parmi lesquelles il convient de citer celles de Mautner et Pick, Mc Langhlin, Mattson, Griffiths et Emery, Clerc, Rein, Villaret et Besançon, Fauvert.

L'*adrénaline*, le type des vaso-constricteurs, fait contracter la rate et le foie. La tension s'élève dans la veine porte et dans les veines sus-hépatiques et le débit augmente : il se fait en effet une mobilisation d'une partie, 26 à 59 o/o environ, du sang contenu dans le foie. Carnot, Gayet et Merklen ont constaté que l'hypertension portale se produit encore après ouverture de la veine porte dans la veine rénale. Elle n'est donc pas due à une fermeture du sphincter sushépatique : elle dépend de la constriction artérielle générale.

Benhamou et Marchioni (2) ont fait l'application de ces résultats expérimentaux à la clinique humaine. L'examen radiologique permet de suivre la rétraction du foie consécutive à une injection sous-cutanée d'adrénaline. Le retour à la normale se fait en 45 minutes ou 1 heure. Il se produit, en même temps, une spléno-contraction. Le foie se contracte encore dans certains cas pathologiques : gros foie des paludéens, des cardiaques, des diabétiques. Mais, ce qui est fort intéressant, il ne se contracte plus dans les cas de cirrhose, ni dans l'hépatite liée à la syphilis héréditaire ou acquise.

(1) Laporte. Recherche sur la circulation de l'eau dans l'organisme et son élimination. *Thèse de Paris*, 1928.

(2) Ed. Benhamou et R. Marchioni. L'épreuve de l'hépato-rétraction à l'adrénaline. *La Presse Médicale*, 1932, pp. 1747-1752.

La *pituitrine* ou plutôt l'extrait « presseur » du lobe postérieur de l'hypophyse, provoque aussi une contraction du foie et de la rate ; mais il y a, en même temps, une diminution de pression dans la veine porte et les veines sushépatiques. Les différences d'action de l'adrénaline et de la pituitrine tiennent à ce que la première agit sur les artérioles, la seconde sur les capillaires. L'injection de *folliculine* amène, au contraire, une augmentation de volume du foie ; elle y provoque des poussées congestives, s'accompagnant souvent de douleurs diffuses et quelquefois de vomissements et finissant par entraîner un mauvais état général (Baltaceano et Vasiliu).

Parmi les hypotenseurs, il convient de citer tout d'abord l'*histamine*. L'injection de 1 milligramme d'histamine amène une chute de la tension artérielle, une dilatation des vaisseaux mésentériques avec augmentation de la pression portale ; le foie se dilate, tandis que la rate se contracte ; la pression sushépatique baisse et le courant sanguin de sortie diminue, ce qu'on constate facilement quand on a recours à la perfusion.

Ce qui semble paradoxal au premier abord s'explique facilement : l'histamine fait contracter le sphincter veineux sus-hépatique ; tel est le phénomène primordial qui explique la congestion du foie, l'hypertension portale, et la baisse de la pression dans la veine porte chez les animaux sur lesquels on a pratiqué l'anastomose porto-rénale.

Les *albumoses* agissent comme l'histamine : injectées dans les veines elles provoquent, par excitation du pneumogastrique (Mautner) le spasme veineux sushépatique. Le même phénomène se produit dans le choc anaphylactique, le foie pouvant emmagasiner jusqu'à 61 o/o de la masse sanguine (Baer et Rossler). D'après Manwaring, tous les troubles vasculaires du choc doivent être attribués à l'intervention du foie. Mais cette opinion semble exagérée.

ROLE LYMPHAGOGUE DU FOIE

Les travaux de Starling tendent à démontrer que la plus grande partie de la *lymphe* prend naissance dans le foie. Si l'on pratique une fistule du canal thoracique, on constate que le débit de la lymphe est suspendu quand on a lié les lymphatiques du foie. La ligature de l'aorte thoracique ne produit pas le même effet, parce qu'elle ne diminue que fort peu la pression de la veine porte.

Le fait initial de la sécrétion lymphatique est une extravasation d'une certaine quantité du liquide circulant à travers les capillaires. Or le sang qui arrive par le système porte est riche en acide carbonique ; la proportion d'eau y est fort élevée, ce qui diminue les pressions osmotique et ononcotique et augmente la pression hydrostatique. Ainsi s'explique la filtration de l'eau, qui est favorisée par une perméabilité très mar-

quée des capillaires hépatiques. Voilà pourquoi la lymphe sortant du foie renferme une quantité considérable d'albumine : 6 à 8 o/o, la lymphe provenant des membres, dont les capillaires sont bien moins perméables, n'en contient que 2 à 3 o/o.

Sorti des capillaires hépatiques, le liquide chemine dans le système lacunaire que Gilbert et Villaret ont décrit autour des rameaux de la veine porte et des veines sushépatiques.

Certaines substances, comme l'alcool, augmentent la perméabilité des capillaires et surtout des capillaires hépatiques ; aussi sous leur influence la production de la lymphe devient-elle de 5 à 40 fois plus abondante que normalement.

On a voulu établir une relation entre l'augmentation de l'activité du foie et l'augmentation de l'écoulement de la lymphe. Il y aurait un parallélisme entre les actions cholérétiques et lymphagogues. C'est ce qu'on peut vérifier en injectant dans les veines de la bile, du taurocholate, de l'éther, de l'alcool. Mais d'autres substances, comme l'adrénaline, les peptones, sont des lymphagogues dénués du pouvoir cholérétique (Yanagava). D'ailleurs, la dissociation des deux fonctions est mise en évidence par la ligature de la veine cave inférieure : la production de la bile s'arrête ; la production de la lymphe augmente.

La plupart des *lymphagogues* appartenant à la première catégorie de Heidenhain, c'est-à-dire les lymphagogues non cristalloïdes, tels que les extraits de muscles d'écrevisse, les extraits de moule, de têtes de sangsue, de fraises, agissent surtout, sinon exclusivement, par l'intermédiaire du foie (Starling). Ils provoquent en même temps une sécrétion biliaire et, comme l'a montré Kusmine, amènent des modifications histologiques dans les cellules hépatiques. De ces divers lymphagogues on peut rapprocher les peptones : la lymphe qui se produit en excès sous leur influence, contient une forte proportion de fibrinogène et de sucre, ce qui semble bien confirmer son origine hépatique. Mann et Markowitz ont émis une opinion différente : ils soutiennent que la ligature des lymphatiques périportaux ne modifie pas la circulation de la lymphe dans le canal thoracique et que l'injection intraveineuse de peptones produit ses effets habituels sur les chiens dont on a enlevé le foie.

Ces derniers résultats remettent en question nos connaissances sur le rôle du foie dans la production de la lymphe. Il serait donc fort intéressant de reprendre et de continuer l'étude de cet important chapitre de la physiologie hépatique.

OEDÈMES ET ASCITE

Un grand nombre d'affections hépatiques, en gênant la circulation du sang, entraînent des troubles morbides, en tête desquels on a coutume de placer l'*ascite*.

L'épanchement péritonéal est formé par un liquide citrin, dont la constitution chimique, d'ailleurs très variable, s'éloigne considérablement de la constitution du plasma. Y. Derrien, Jayle et Frizet (1) ont étudié comparativement le plasma et le liquide ascitique de cinq malades. Voici les chiffres qu'ils donnent : les protéines sont dosées par litre d'humeur, les autres substances par litre d'eau, le litre d'eau étant évalué suivant l'équation : H^2O (par litre d'humeur) = 990 — 0,8 protéine. Nous indiquons les chiffres les plus élevés et les chiffres les plus faibles.

	Plasma sanguin	*Liquide d'ascite*
Protéines	59 - 65	7 - 39
Eau	938 - 943	959 - 984
NaCl.	5,57 - 6,70	5,76 - 6,82
CO^3NaH.	2,15 - 2,36	2,07 - 2,26
Glucose.	1,13 - 1,27	1,07 - 1,29

Comme ils l'avaient déjà constaté en étudiant l'humeur aqueuse, les auteurs font remarquer que les résultats obtenus ne permettent pas d'expliquer la constitution chimique de l'ascite par la loi de Donnan. Les rapports chlorés sont toujours supérieurs à 1, tandis que ceux des bicarbonates sont le plus souvent inférieurs à l'unité. Théoriquement, ces rapports devraient avoir une valeur semblable, comprise entre 1 et 1,04, suivant la teneur en protéides du transsudat. La formation de celui-ci est donc régie par la loi de Derrien et non par la loi de Donnan et cette conclusion est d'autant plus intéressante qu'elle semble applicable à un grand nombre de transsudats.

La teneur en albumine varie considérablement suivant la cause qui a provoqué le développement de l'ascite. Voici, en effet, les chiffres que nous relevons dans un travail de Bernheim :

	Minimum	*Maximum*	*Moyennes*
Cirrhose hépatique.	5,6	34,5	10 à 21
Néphrite	10,10	16,11	5 à 10
Péritonite tuberculeuse . . .	18,72	55,8	30 à 38
Cancer du péritoine	27	54,2	35 à 49

Le liquide ascitique renferme encore des graisses, dont la proportion varie peu, de 8,13 à 8,46 o/oo, de l'urée, dont la proportion est en moyenne de 0 gr. 5 et peut s'élever à 4 o/oo dans les néphrites ; de l'acide urique ; de l'allantoïne, surtout abondante dans les cirrhoses ; de la xanthine, de la créatine, du cholestérol, dans la proportion de 0,3 à 0,6 et du sucre. Les substances qui se trouvent dans l'intestin ou dans le système porte passent facilement dans le liquide ascitique. Catelli fait

(1) Y. Derrien, G. Jayle et P. Frizet, Contribution à l'étude des phénomènes biologiques de membrane. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXVI, p. 366.

ingérer 65 grammes de protéines et 70 grammes de glucides. Il constate, dès la quatrième heure, le passage d'amino-acides et de sucre dans le liquide ascitique. Le sucre baisse rapidement et la proportion tombe souvent au-dessous de la normale. La disparition des acides aminés est plus lente. Cette évolution n'est pas due aux éléments cellulaires ; elle s'explique par l'action de *ferments digestifs* provenant de l'intestin ou de la veine porte. On peut facilement s'en convaincre en comparant les liquides ascitiques recueillis avant et après les repas.

On sait d'ailleurs que le liquide ascitique contient des ferments amylolytique et protéolytique et, d'après Hamburger, de la lipase. Il est aussi établi par les expériences que j'ai faites avec Garnier, que les matières fermentescibles, comme le saccharose ou l'amygdaline, introduites dans le péritoine du lapin, attirent les ferments intestinaux qui leur sont adaptés. Ces expériences déjà anciennes expliquent parfaitement les résultats obtenus par Catelli.

Le liquide de l'ascite ne se coagule pas spontanément. Cependant il contient tous les éléments nécessaires à la coagulation. C'est ce que montre une intéressante expérience de Lisbonne. Si, dans 30 ou 40 centimètres cubes de liquide ascitique, on verse de 2 à 5 centimètres cubes de chloroforme, si on agite et si on ajoute du chloroforme à trois ou quatre reprises, on voit à un moment de larges filaments de fibrine apparaître brusquement : il se forme ainsi une masse tremblotante qui se rétracte plus tard.

Les travaux publiés dans ces dernières années ont appelé l'attention sur les modifications du rapport albumine/globuline qui se produisent au cours des cirrhoses et qui sont liées à un trouble dans l'élaboration des *protéines* par le foie. Dans les conditions normales, le rapport entre les albumines et les globulines contenues dans le sérum sanguin, rapport A/G, varie de 1,5 à 1,8. Dans les cirrhoses avec ascite, les albumines diminuent considérablement et le rapport tombe au-dessous de l'unité, comme l'ont démontré les recherches concordantes de Hoffmann, Pigeaud, Salvesen et Linder, Abrami et Wallich, Arcano, Gothié, Raffaele, Myers et Keefer. L'étude de la question a été reprise par J. Roche, Olmer et Samuel (1) qui ont dosé comparativement les albumines et les globulines dans le sérum et dans le liquide d'ascite de 22 malades. Ils ont constaté que le liquide d'ascite, comme le sérum, renferme un excès de globuline ; mais les albumines sont plus abondantes dans le liquide ascitique que dans le sang. Aussi le rapport A/G est-il sensiblement plus élevé. Voici, en effet, les résultats obtenus.

	Rapport A/G		
	maximum	*minimum*	*moyenne*
Sérum sanguin	1,04	0,15	0,45
Liquide d'ascite	1,11	0,18	0,67

(1) J. Roche, J. Olmer et L. Samuel. Protéines des transsudats (liquides d'ascite) et protéines du sérum. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXV, p. 154.

Les molécules d'albumine étant plus petites que les molécules de globuline, doivent traverser plus facilement les parois vasculaires, comme on le constate également quand on a recours à l'ultra filtration du sérum à travers des membranes de porosité calibrée, véritables modèles de capillaires.

Ce qui donne un grand intérêt à ces résultats, c'est-à-dire à la constatation d'un excès, au moins relatif, d'albumine dans le liquide ascitique, c'est que la pression osmotique des albumines est quatre fois plus grande que la pression osmotique des globulines. Ce fait explique, en partie au moins, le développement des ascites et des œdèmes d'origine hépatique.

Lemaire et Varay objectent qu'on peut observer le renversement du rapport A/G sans qu'il se produise une rétention d'eau ; c'est ce qui a lieu dans divers empoisonnements et dans certains régimes hypoazotés. On doit donc chercher l'influence d'autres facteurs. Lœper et ses collaborateurs ont incriminé des substances hydropigènes qui s'apparentent à l'*histamine* et qui sont des bases aminées résultant de l'association du noyau imidazol à plusieurs radicaux. Les méthodes chimiques permettent de caractériser ces substances dans les urines, le sérum, et les liquides d'épanchement. L'étude expérimentale des imidazols montre leur pouvoir hydropigène.

Aux différences chimiques que nous avons indiquées entre l'épanchement péritonéal et le sérum sanguin, se superposent des différences biologiques.

Si l'on injecte à des Lapins, par la voie intraveineuse, du sérum humain, il suffit d'introduire par kilogramme de leur poids 15 à 20 centimètres cubes pour amener la mort. Une quantité deux fois plus élevée de liquide ascitique ne produit aucun trouble. Au contraire, le liquide des ascites cancéreuses est toxique aux doses de 10 à 20 centimètres cubes.

On ne peut plus attribuer aujourd'hui le développement de l'ascite, au cours des cirrhoses, à la gène de la circulation dans la veine porte. Cette théorie mécanique n'a jamais été admise par les physiologistes, car la ligature lente de ce vaisseau chez le Chien ne provoque pas d'épanchement dans le péritoine. De leur côté, les cliniciens ont remarqué que les cirrhotiques sont souvent atteints d'œdème des membres inférieurs qu'on a voulu attribuer à la compression de la veine cave inférieure par l'épanchement abdominal. Mais l'œdème précède souvent le développement de l'ascite et, dans certains cas, il se produit aux membres supérieurs et à la face. Il faut donc admettre que la rétention d'eau est le phénomène primordial, la gène de la circulation portale intervenant seulement pour favoriser la localisation intrapéritonéale.

La rétention d'eau ne se produit pas seulement dans les cirrhoses. Des observations cliniques établissent qu'elle n'est pas absolument rare dans les ictères et dans la cholélithiase. On peut l'apprécier en injectant dans les veines 500 centimètres cubes d'eau salée et en recueillant

l'urine toutes les 30 minutes. En cas d'hydrophilie hépatique, l'eau est plus ou moins complètement retenue.

On a recours, le plus souvent, à l'épreuve du novasurol. On injecte 2 centimètres cubes d'une solution à 10 o/o de ce diurétique mercuriel, combinaison d'une molécule de chloroxymercurico-orthophénoxyacétate sodique et d'une molécule de diéthylmalonylurée. La quantité d'eau retenue dans l'organisme s'apprécie par la perte du poids, qui se produit en 24 heures. Celle-ci est de 500 à 600 grammes chez les sujets dont le foie est indemne, de 1.000 à 3.500 chez ceux dont le foie est touché.

La rétention hydrique dépend d'une *hydrophilie tissulaire* qu'on met en évidence par l'épreuve d'Aldrich-Mac Clure, qui consiste, comme on sait, à injecter dans le derme 2/10 de centimètre cube d'eau salée et à mesurer le temps de résorption de la boule d'œdème. Chez les sujets normaux, il faut environ 1 heure ; chez les malades en état d'hydrophilie tissulaire, il suffit souvent de 5 minutes. Ce résultat peut s'expliquer par l'inversion du rapport albumine/globuline et doit ainsi être placé sous la dépendance d'une altération des cellules hépatiques.

Complétant les observations cliniques, quelques faits expérimentaux démontrent l'influence des troubles hépatiques, en dehors de toute modification de la circulation portale, sur la rétention d'eau. C'est ce que Magnus a observé sur des Chiens soumis à l'empoisonnement phosphoré. On peut facilement vérifier le fait sur la Grenouille, qui s'infiltre d'eau quand le foie est altéré par le phosphore ou quand il a été extirpé. D'un autre côté les produits autolytiques du foie, dont la production est considérablement augmentée au cours des affections hépatiques, ont également la propriété de favoriser la rétention hydrique en diminuant l'excrétion rénale (1).

CONSÉQUENCES DES TROUBLES DE LA CIRCULATION PORTE

Les troubles de la circulation porte ont pour conséquence le développement d'une *circulation collatérale*. Les anastomoses entre le système de la veine porte et le système des veines caves supérieure et inférieure sont très nombreuses. Elles sont établies par des vaisseaux d'un faible calibre qui se dilatent progressivement, pouvant par places devenir variqueux. Ainsi se développe une active circulation collatérale qu'on apprécie déjà en examinant la peau de l'abdomen, sous laquelle se dessine un réseau veineux souvent fort apparent, surtout marqué dans la région ombilicale où s'établit une communication entre les deux systèmes caves. La circulation collatérale explique le développement des hémorroïdes

(1) On trouvera un bon exposé de la question avec la bibliographie, dans le mémoire de R. Cahn, État actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie. *Thèse de Strasbourg*, 1926.

et des varices œsophagiennes, la dilatation des anastomoses de Retzius et des veines capsulaires.

Tandis que les veines, en se développant, empêchent la stase dans le système porte, l'artère hépatique sert à rétablir la circulation. Elle peut se dilater au point d'atteindre 14 et 15 millimètres de diamètre.

Malgré toutes ces compensations, des troubles nombreux persistent qui constituent le syndrome de l'*hypertension portale* (Gilbert), caractérisé par l'ascite, le développement de la circulation collatérale, l'abaissement de la pression artérielle, l'oligurie et l'opsiurie, c'est-à-dire le retard de l'élimination de l'urine après ingestion d'eau ; l'opsiurie s'observe d'ailleurs dans les affections hépatiques, ne s'accompagnant pas de stase portale, dans les ictères, par exemple (Adler).

Circulations collatérales. — L'hypertrophie de la rate, si fréquente dans la cirrhose atrophique, est généralement attribuée à la difficulté de la circulation intrahépatique. On peut cependant faire quelques objections à cette théorie.

Quand on pratique la ligature du canal cholédoque chez un animal, la rate s'hypertrophie. Il y aurait donc un retentissement fonctionnel du foie sur la rate et, réciproquement, il semble que certaines altérations spléniques puissent causer des lésions du foie.

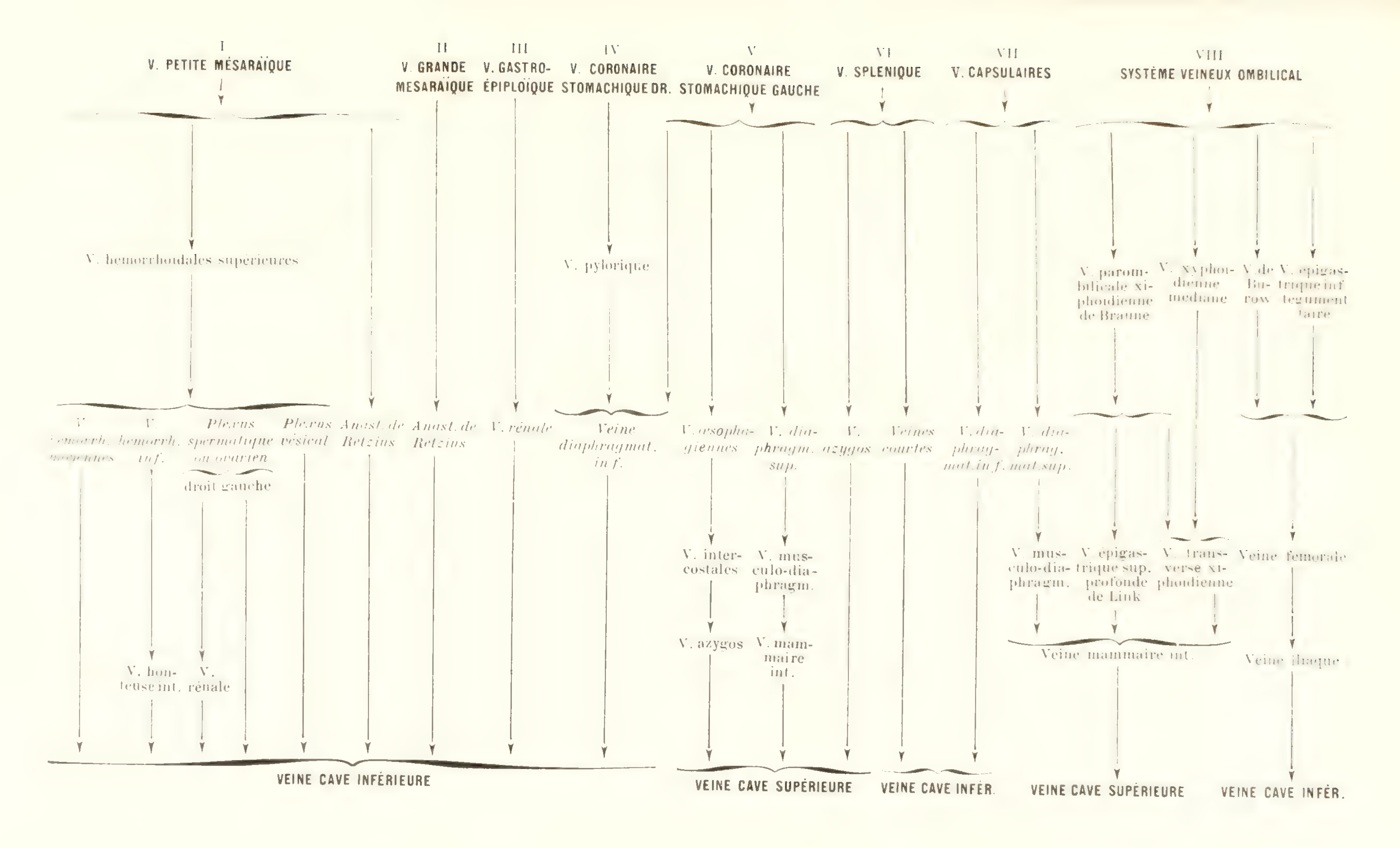
Généralisant ce résultat, Popoff émit l'hypothèse que nombre de cirrhoses hépatiques sont consécutives à une altération primitive de la rate, conception qui contient une grande part de vérité. Quelques recherches de Le Play et Ameuille mettent en évidence le retentissement des lésions spléniques sur le foie. Dans une première série d'expériences, on lie le pédicule de la rate. L'organe, nécrosé au bout de 45 heures, est transformé, au bout d'une vingtaine de jours, en une masse grisâtre, diffluente ; l'épiploon est gorgé de sang ; le foie, déjà altéré vers le 8e jour, est atteint vers le 20e des lésions suivantes : congestion, périhépatite, suffusions hémorragiques ; accumulation de lymphocytes qui se réunissent en nodules dans les espaces portes.

Si l'on résèque l'épiploon, après avoir lié le pédicule de la rate, les animaux maigrissent et succombent du 25e au 35e jour. L'autopsie révèle une cirrhose du foie.

Les résultats de ces recherches sont complétés par des expériences consistant à injecter des extraits de rate : on observe à la longue la congestion et l'hypertrophie de cet organe et une cirrhose secondaire du foie.

On peut conclure de ces faits que les produits autolytiques de la rate suscitent des proliférations hépatiques aboutissant à des cirrhoses et que le grand épiploon joue un rôle protecteur qui semble fort important.

Anastomoses du système porte. — On pourra se rendre compte de l'importance et de la multiplicité des anastomoses qui relient le système porte aux deux veines caves, en examinant le tableau ci-contre,


I
V. PETITE MÉSARAÏQUE
II
V. GRANDE MÉSARAÏQUE
III
V. GASTRO-ÉPIPLOÏQUE
IV
V. CORONAIRE STOMACHIQUE DR.
V
V. CORONAIRE STOMACHIQUE GAUCHE
VI
V. SPLENIQUE
VII
V. CAPSULAIRES
VIII
SYSTÈME VEINEUX OMBILICAL
V. hemorrhoidales supérieures
V. pylorique
V. parombilicale xiphodienne de Braune
V. xyphodienne mediane
V. de Burow
V. epigastrique inf. tegumentaire
V. hemorrh. moyennes
V. hemorrh. inf.
Plexus spermatique ou ovarien
droit
gauche
Plexus vésical
Anast. de Retzius
Anast. de Retzius
V. rénale
Veine diaphragmat. inf.
V. œsophagiennes
V. diaphragm. sup.
V. azygos
Veines courtes
V. diaphragmat. inf.
V. diaphrag. mat. sup.
V. intercostales
V. musculo-diaphragm.
V. azygos
V. mammaire int.
V. honteuse int.
V. rénale
V. musculo-diaphragm.
V. épigastrique sup. profonde de Link
V. transverse xiphodienne
Veine femorale
Veine mammaire int.
Veine iliaque
VEINE CAVE INFÉRIEURE
VEINE CAVE SUPÉRIEURE
VEINE CAVE INFÉR.
VEINE CAVE SUPÉRIEURE
VEINE CAVE INFÉR.

qui donne une idée des principales voies de dérivation. On a souvent attribué à ces connections vasculaires nombre d'accidents observés au cours des cirrhoses, l'ascite, les hémorroïdes et les varices œsophagiennes, la congestion de la base du poumon droit et les épanchements pleuraux, les troubles urinaires comme l'opsiurie et les hématuries (1).

Fig. 2. — Circulation veineuse abdominale chez la Grenouille (fig. schématique).

1, Veine des membres postérieurs se divisant en une branche anastomotique (3,3) et une branche (2,2) se rendant au rein ; 4, Veine abdominale ; 5, Veine porte ; 7,7, Divisions de la veine porte ; 6, Veine cave ventrale ; 8, Veine sushépatique.

LIGATURE DE LA VEINE PORTE

Lorsque le tronc de la veine porte est oblitéré, des circulations collatérales peuvent s'établir qui empêchent la stase consécutive à l'arrêt du sang dans les gros vaisseaux abdominaux. Chez les Batraciens et les Oiseaux de larges communications permettent au sang de la veine porte de passer facilement dans la circulation générale.

Chez la Grenouille le système porte hépatique est largement anastomosé avec le système porte rénal et avec la veine abdominale. Les veines des membres postérieurs (fig. 2, 1) parvenues dans l'abdomen, se divisent chacune en deux troncs : l'un (3) va s'anastomoser avec son congénère pour former la veine abdominale (4) ; l'autre (2,2) se rend au rein qu'il aborde par sa face externe : là il rencontre des branches venant des oviductes et d'une grande veine dorsolombaire. Après s'être ramifiées

(1) Pour tout ce qui se rapporte à la circulation du sang dans le foie et aux anastomoses du système porte, on pourra consulter l'important travail de Villaret : Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques. *Thèse de Paris*, 1906 ; les nombreuses notes de Gilbert et Villaret dans les *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1906, 1909, 1913 ; le travail de Villaret et Justin-Besançon, *Presse Médicale*, 1931, p. 1573.

dans cet organe, les veines de ce système porte émergent par la face interne du rein et vont en s'unissant, constituer la veine cave ventrale (6). Cette dernière passe au-dessus du foie et se termine dans l'oreillette droite. Quant à la veine abdominale (4), elle monte sur la ligne médiale (dans le schéma, elle est rejetée de côté) et, après s'être

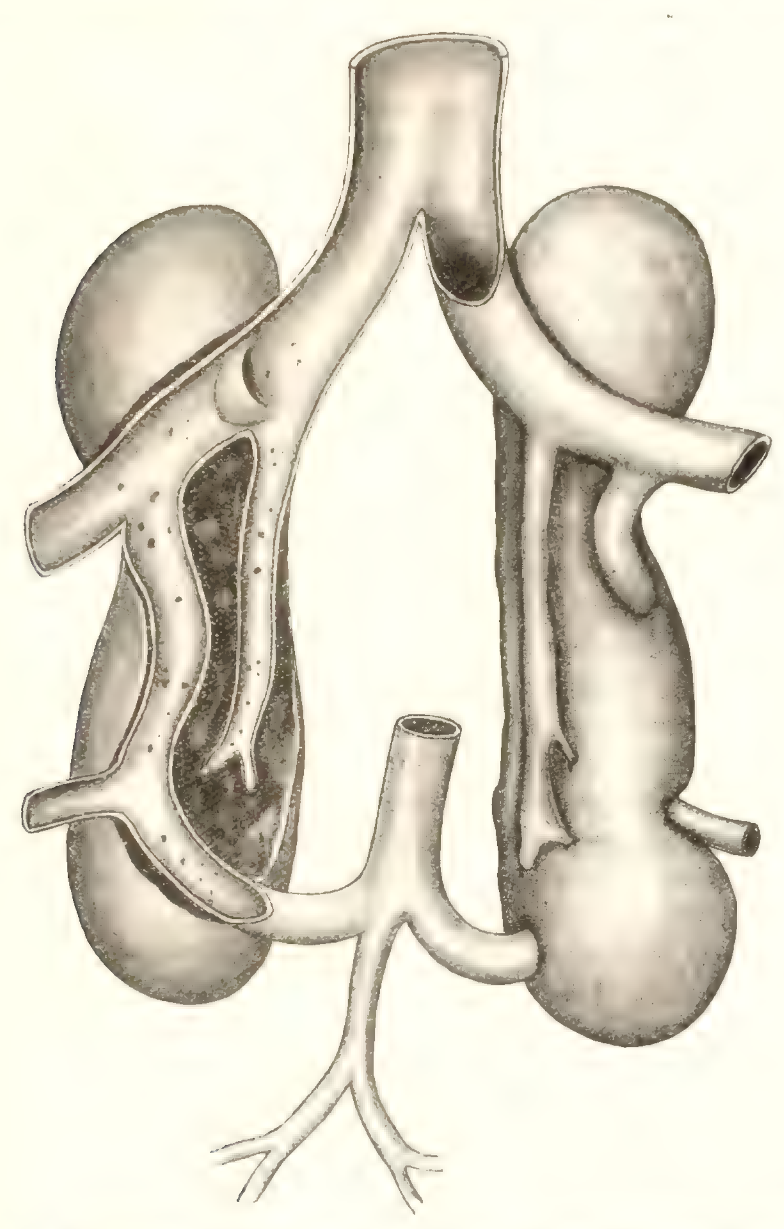


Fig. 3. — Anastomose porto-cave chez l'Oiseau (figure demi-schématique). A gauche, la veine anastomotique a été disséquée et ouverte.

unie à la veine porte (5), se partage en trois branches : deux (7,7) se rendent à la glande ; une troisième, très grêle, gagne directement l'oreillette droite. Les veines efférentes du foie (8) se réunissent vers le milieu du bord postérieur de la glande et débouchent dans la veine cave ventrale.

Cette disposition nous montre que les veines afférentes du rein et du foie proviennent d'une même source : que, si une des veines est oblitérée, le sang peut passer en quantité anormale par le débouché resté libre. L'extirpation du foie n'entraîne pas de troubles circulatoires marqués. Aussi les animaux ne succombent-ils pas immédiatement.

Chez les Oiseaux la communication entre les deux systèmes est assurée par les anastomoses entre la veine mésentérique inférieure et l'arcade que les veines hypogastriques constituent au-devant du coccyx et surtout par l'anastomose intrarénale dite anastomose de Jacobson. La veine porte reçoit de chaque côté une grosse veine sortant du rein et communiquant à plein canal avec les veines rénales qui par leur union vont former la veine cave inférieure. Cette disposition permet au sang provenant de l'intestin de passer facilement dans la veine cave. Dans les conditions normales, la réciproque ne semble pas exacte. Les injections poussées par la veine cave ne pénètrent pas dans la veine porte ; celles poussées par la veine porte passent facilement dans la veine cave et arrivent directement au cœur (1).

L'absence d'anastomoses comparables à celles des Batraciens et des Oiseaux explique la gravité des accidents et la rapidité de la mort chez les Mammifères. Cependant, on observe, chez le Lapin, une disposition spéciale, dont les expérimentateurs peuvent profiter. Claude Rouvillois a fait, sur ma demande, une étude approfondie de la question. Il a constaté que la veine porte, avant de se diviser en ses deux branches terminales (fig. 4, lobes 1 et 2), émet des branches collatérales : une grosse branche pour la partie droite du lobe postérieur (lobe 4) ; une ou deux branches plus petites pour la partie gauche du même lobe ; une branche pour le lobe vésiculaire (lobe 3). Chacune de ces branches collatérales est accompagnée d'un canal biliaire et d'une artériole provenant de l'artère hépatique. Si l'on jette une ligature sur la veine porte après la naissance des branches collatérales, les animaux peuvent survivre. Si, au contraire, la ligature est placée avant les collatérales, les Lapins succombent en 25 ou 30 minutes.

Après ligature de la veine porte, les Chiens survivent un peu plus longtemps, 1 ou 2 heures. Quelle que soit l'espèce animale, les symptômes sont analogues : affaiblissement progressif, parésie des membres postérieurs, abaissement de la pression sanguine, diminution de la respiration, assoupissement et mort. Presque jamais on n'observe de convulsions chez le Chien ; le Lapin en a quelquefois, peu d'instants avant la terminaison fatale.

A quoi devons-nous attribuer cette symptomatologie assez spéciale, et cette mort si rapide ? Cl. Bernard supposa d'abord qu'il faut faire intervenir d'autres causes que la congestion sanguine de l'intestin ; ce fut pourtant cette interprétation qu'il accepta plus tard ; il admit que

(1) Cl. Bernard. *Leçons de Physiologie exp. appliquée à la médecine*, t. II, p. 313, Paris, 1850. — *Liquides de l'organisme*, t. II, p. 469, Paris, 1859.

le cerveau et les autres organes deviennent exsangues et que l'animal meurt d'anémie.

Castaigne et Binder (1) acceptent la même explication. D'après ces savants, quand la ligature de la veine porte a été complète, c'est-à-dire quand on ne laisse pas persister quelque canal de dérivation, la survie

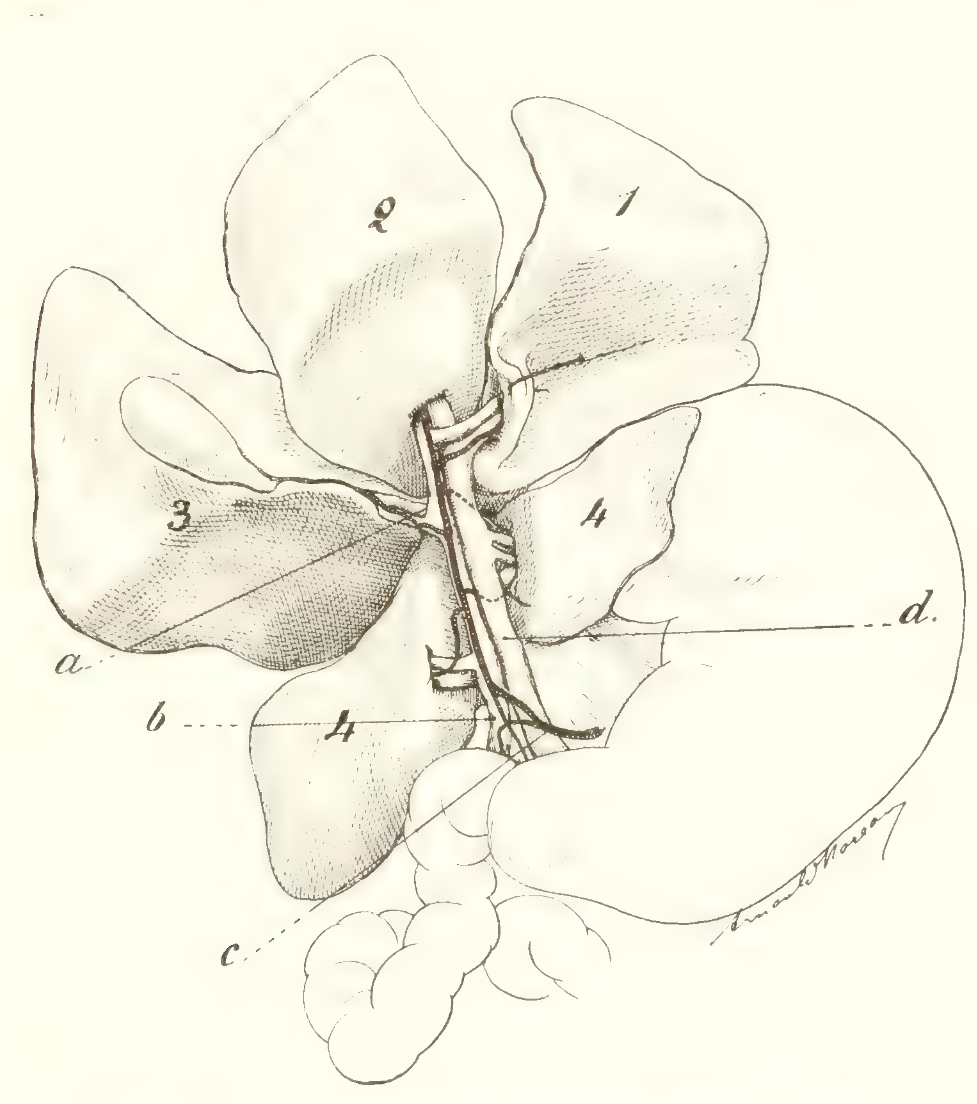


Fig. 4. — Le foie du Lapin vu par sa face postéro-inférieure : *a*, canal hépatique ; *b*, canal cholédoque ; *c*, artère hépatique.

ne dépasse pas 1 heure. Si on injecte à l'animal du sérum artificiel ou du sang défibriné, elle atteint 2 heures ou 2 h. 20.

Cependant quelques objections peuvent être faites. Picard essaya de vérifier la valeur de la conception mécanique en étudiant les variations de la pression artérielle ; mais il n'osa rien conclure de ses expériences

(1) J. Castaigne et X. Binder. Études expérimentales sur les causes de la mort après ligature brusque de la veine porte. *Archives de méd. exp.*, 1899, t. XI, pp. 751-786.

et fit très justement remarquer que les symptômes qu'on observe après la ligature brusque de la veine porte, diffèrent de ceux qu'amènent les hémorragies. Dès 1873, Ludwig et Thiry avaient constaté qu'après ligature de la veine porte, la pression artérielle s'abaissait ; mais Tappeiner a démontré que dans ces conditions 16,2 o/o de la masse sanguine, représentant 2,38 o/o du poids du corps, s'emmagasinent dans l'intestin, alors que par des saignées on peut enlever une quantité de sang représentant 3 o/o du poids du corps, sans que la tension artérielle descende à un niveau incompatible avec la vie.

La congestion intestinale ne semble donc pas suffisante à expliquer la mort ; ce qui le prouve, c'est que la ligature des artères mésentériques ne permet qu'une survie de quelques heures.

Schiff avait invoqué une intoxication de l'organisme par les poisons que le foie aurait dû retenir ; mais puisque le sang stagne dans le système porte, l'intoxication n'a guère de chance de se produire.

Peut-être une influence nerveuse intervient-elle au début de l'expérience. Burdenk, pendant une opération faite sur l'homme anesthésié, comprima la veine porte et constata presque aussitôt des troubles nerveux, qu'il attribua à une action réflexe partant des organes congestionnés.

Il semble, en dernière analyse, que le mécanisme de la mort soit fort complexe et relève de plusieurs facteurs différents. Il faut certainement faire intervenir l'accumulation du sang dans le système porte ; l'influence des réflexes partant des viscères congestionnés ; la suppression fonctionnelle d'organes dont l'importance est capitale, le foie, la rate, le tube gastro-intestinal, suppression fonctionnelle retentissant à son tour sur le rein. C'est, en somme, le fonctionnement de tous les viscères abdominaux qui se trouve brusquement suspendu.

Ligature lente de la veine porte. — Si la ligature de la veine porte entraîne rapidement la mort, l'oblitération lente, en permettant le développement des circulations collatérales, est fort bien supportée.

Suivant le procédé d'Oré et de Cl. Bernard (1), on passe autour de la veine porte d'un Chien un fil qu'on noue de manière à former un anneau qui comprime légèrement le vaisseau ; on laisse pendre au dehors les deux bouts du fil et, tous les jours, on exerce sur eux une légère traction. On arrive ainsi à provoquer une phlébite adhésive. Peu à peu le vaisseau s'oblitère et le fil pénètre dans son intérieur. Un jour en tirant sur les bouts qui pendent au dehors, on a la sensation de vaincre une petite résistance et on amène l'anneau qui enserrait la veine. Celle-ci est sectionnée, mais pendant que se faisait l'oblitération, des circulations collatérales se sont établies et une suppléance partielle de la veine porte s'est faite par l'artère hépatique.

(1) Cl. Bernard. *Liquides de l'organisme.* Paris, 1859, t. II, p. 197.

Ces expériences, que nous avons répétées à plusieurs reprises et dont nous avons constaté la parfaite exactitude, peuvent être invoquées contre les théories mécaniques trop exclusives de l'hypertension portale. On répond que les circulations collatérales s'établissent plus facilement chez le Chien que chez l'Homme. Cependant, malgré la facilité des dérivations, le Chien est atteint d'ascite au cours des affections hépatiques, ce qui prouve bien que la théorie mécanique ne saurait tout expliquer.

On possède d'ailleurs deux observations qui démontrent que chez l'Homme l'évolution ne diffère pas de ce qui se passe chez le Chien. Dans ces deux faits rapportés, l'un par Brewer, l'autre par Burdenk, on fut conduit, au cours d'une opération abdominale, à lier la veine porte ; des tumeurs avaient comprimé depuis longtemps le vaisseau ; les anastomoses porto-caves s'étaient développées et les deux malades supportèrent cette grave opération.

Les recherches entreprises par A. Perroncito plaident dans le même sens. On pratique chez des Chiens l'abouchement de la veine porte dans la veine cave. Quand les animaux sont remis, on lie l'artère hépatique et le canal cholédoque : la survie est de 44 à 72 heures. A l'autopsie on trouve un épanchement péritonéal qui dans un cas atteignait 1.200 centimètres cubes. La veine porte était restée perméable et la pression devait y être inférieure à la normale. La production de l'ascite ne peut être attribuée qu'à la dégénérescence massive des cellules hépatiques. Ce résultat cadre parfaitement avec les recherches que nous avons faites sur les propriétés des produits autolytiques du foie. Ceux-ci exercent sur diverses glandes une action très marquée. Ils stimulent les sécrétions salivaire et intestinale ; par contre ils diminuent la sécrétion du rein. Il se fait une rétention de liquide dont l'excès se dépose dans le tissu conjonctif sous-cutané et dans la séreuse abdominale ; on comprend ainsi la fréquence des œdèmes et de l'ascite. L'obstacle à la circulation dans la veine porte explique simplement la localisation prédominante dans le péritoine.

Ligature de l'artère hépatique. — Depuis la première tentative faite sur le Pigeon par Simon, de Metz, en 1828, pour supprimer la circulation artérielle du foie, de nombreux expérimentateurs ont pratiqué sur des Chiens et des Lapins la ligature de l'artère hépatique. Tous les animaux ont succombé rapidement, soit par suite d'épanchements sanguins dans le péritoine (Haberer, 1905), soit par suite de gangrène du pylore, du duodénum et du pancréas (Narth, 1916), ou par nécrose du parenchyme, infection et abcès (de Blasi, 1933 ; Garling-Palmer, 1934). Cependant quelques animaux opérés par de Blasi ont survécu plusieurs jours, ce qui a permis de constater chez eux une forte hypoglycémie, sur laquelle avaient déjà insisté Collens, Schelling et Byron, qui y voyaient la véritable cause de la mort.

La question est entrée dans une voie nouvelle avec les travaux de

Livierato et Vagliano (1). Ces savants ont commencé par faire une étude anatomique très complète de l'artère hépatique du Chien, de ses branches et de ses anastomoses. Ils ont alors pratiqué la ligature du tronc de l'artère hépatique ; les animaux ont survécu, mais des anastomoses avaient rétabli la circulation artérielle. Quand ils liaient à la fois l'artère hépatique et les branches gastro-duodénales et pancréatico-duodénales, les animaux succombaient et l'autopsie montrait des lésions hémorragiques dans le foie. Ils ont eu l'idée d'opérer en deux temps : d'abord la ligature du tronc hépatique et, 1 ou 2 mois plus tard, la ligature de toutes les branches, au nombre de cinq ou six, partant de l'artère hépatique. Les animaux survécurent. Plus tard, pour rendre la suppression de la circulation artérielle encore plus complète, on a pratiqué, pendant la première opération, la ligature de l'artère diaphragmatique droite et, pendant la seconde, pour éviter la nécrose de la vésicule, suivie d'infection des voies biliaires, on a enlevé ce réservoir. Malgré la gravité de l'opération, les animaux ont survécu sans présenter de troubles appréciables. Le résultat a un intérêt considérable ; il permet de conclure, contrairement à ce qu'on supposait, que le sang de la veine porte suffit à assurer la nutrition du foie.

Fistule porto-cave. — Au lieu de pratiquer la ligature lente de la veine porte, on peut détourner le sang qui se rend au foie, en établissant une anastomose porto-cave. L'opération fut conçue par Eck, chirurgien russe, qui espérait arriver par ce procédé à guérir l'ascite des cirrhotiques. Il pratiqua quelques opérations sur des Chiens, mais ceux-ci succombèrent rapidement, du 2e au 6e jour. Un seul Chien survécut 2 mois 1/2 ; mais à cette époque, il s'enfuit du laboratoire, de sorte qu'on ne put vérifier par l'autopsie les résultats de l'expérience. Après quelques tentatives de Stolnikow, la question a été reprise par Hahn, Nencki, Massen et Pavlov (1). C'est à la suite de l'admirable travail de ces savants que la fistule d'Eck est devenue une opération classique dans les laboratoires de physiologie.

On abouche généralement les deux troncs veineux par une suture latéro-latérale en pratiquant une incision linéaire dans chacun d'eux et en liant ensuite la veine porte. Le procédé a plusieurs inconvénients : il est, en effet, difficile de déterminer exactement les dimensions de l'orifice anastomotique et la forme linéaire de l'ouverture en favorise le rétrécissement ultérieur. Mieux vaut, suivant le conseil de Transini,

(1) S. Livierato, M. Vagliano et A. Dervenaga. Sur la privation complète de la circulation artérielle du foie chez le Chien. *Annales d'Anatomie path.*, 1935, pp 787-795 ; S. Livierato et M. Vagliano. Sur l'état du foie au cours des temps opératoires successifs nécessaires pour la privation complète expérimentale de la circulation artérielle du foie. *Revue de Path. comp.*, 1937, p. 1259.

(2) M. Hahn, V. Massen, M. Nencki et J. Pavlov. La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. *Archives des Sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, 1892, t. I, pp. 401-494.

pratiquer l'anastomose termino-latérale : après y avoir arrêté momentanément le cours du sang, on fait une ouverture dans le veine cave et on y fixe le tronc de la veine porte préalablement sectionné.

Au lieu de lier la veine porte on peut lier la veine cave : c'est ce qu'on appelle la fistule d'Eck renversée. Dans ce cas tout le sang du train postérieur traverse le foie. On a supposé que cette augmentation de la circulation hépatique exalte les diverses fonctions de la glande. Mais cette conclusion semble erronée : beaucoup de recherches physiologiques démontrent que les relations entre l'activité d'un organe et l'intensité de l'irrigation sont bien plus complexes, d'autant plus complexes que le sang qui arrive en excès est du sang veineux.

Faites dans de bonnes conditions, avec une asepsie minutieuse, ces opérations permettent de longues survies. Elles entraînent certains troubles fonctionnels que nous décrirons en traitant des diverses fonctions du foie. Ce sont des troubles d'insuffisance hépatique, qui diminuent et disparaissent, quand se produit une circulation collatérale assez active pour que le foie recouvre un fonctionnement normal. C'est ce qui a lieu surtout quand la fistule est étroite et ne permet pas au sang de passer facilement du système porte dans le système cave.

Il faut bien remarquer que la fistule d'Eck n'équivaut pas du tout à la suppression fonctionnelle du foie. Des suppléances circulatoires s'établissent et l'artère hépatique se développe. Le trouble consiste essentiellement en une dérivation du sang provenant de l'intestin, de telle sorte que les substances qui ont été absorbées dans le tube digestif arrivent dans la circulation générale, sans avoir traversé le filtre hépatique ; si elles possèdent une certaine toxicité, elles provoquent des troubles ; sinon elles reviennent secondairement au foie et y subissent les mêmes modifications qu'à l'état normal.

LE SANG PORTE ET LE SANG SUSHÉPATIQUE

Le sang qui sort du foie diffère par plusieurs caractères de celui qui y entre. Comme l'a montré Cl. Bernard (1), le sang des veines sushépatiques est de 0°2 à 0°4 plus chaud que le sang de la veine porte ; ce qui est en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande qu'il vient de traverser. Dans le même ordre d'idées, on doit remarquer que le sang sushépatique ne renferme presque pas d'oxygène (Kempner), alors que le sang veineux général en contient encore d'assez grandes quantités.

On avait pensé aussi que l'analyse chimique pourrait montrer, entre les deux espèces de sang, des différences de nature à éclairer la physiologie du foie. Les résultats obtenus sont assez discordants, ce qui se comprend facilement. La circulation est trop active pour que les diffé-

(1) Cl. Bernard. *Leçons sur la chaleur animale*, 1876, pp. 170-196.

rences puissent être considérables. Les erreurs sont faciles, surtout avec les méthodes de dosage employées autrefois. On ne peut donc avoir confiance que dans les analyses récentes. Encore est-il que les prises de sang troublent la circulation et modifient la constitution du liquide circulant. Une autre cause d'erreur dépend de l'état de l'animal. Suivant qu'il est à jeun ou en digestion, suivant la nature du repas et la quantité et la qualité des aliments et aussi suivant la quantité des boissons, la constitution du sang contenu dans la veine porte varie considérablement. Elle n'est pas moins variable dans les veines sushépatiques, puisqu'elle est en rapport avec la quantité de sang qui s'emmagasine dans le foie, avec l'intensité de la sécrétion biliaire et avec la formation de la lymphe. Les continuels changements résultant du fonctionnement physiologique expliquent la variabilité des résultats. Ainsi Flügge et Drosdoff trouvent plus d'eau dans les veines sushépatiques que dans la veine porte, alors que Lehmann, en accord d'ailleurs avec la plupart des savants modernes, trouve une plus forte proportion d'eau dans la veine porte.

On comprend moins les résultats de Lehmann, quand il déclare que le sang des veines sushépatiques ne se coagule pas et ne contient pas de fibrine. Les analyses de Doyon et de ses collaborateurs établissent, au contraire, que le sang se charge en fibrine pendant la traversée du foie, ce qui est en rapport avec l'élaboration du fibrinogène dans cet organe.

La plupart des substances déversées par la bile sont reprises dans l'intestin, passent dans le sang de la veine porte et reviennent au foie qui les arrête. C'est ce qui a été très bien décrit par Schiff sous le nom de circulation entéro-hépatique. On trouve ainsi dans la veine porte un excès de cholestérol, de sels biliaires, de pigment biliaire ou de dérivés de ce pigment, comme les porphyrines et l'urobiline. Mais de certaines substances, les quantités sont souvent tellement faibles qu'elles échappent au dosage. C'est ainsi que Blankenhorn ne trouve pas de pigment biliaire dans le sang de la veine porte chez le Chien. Mais il en est de même dans le sang artériel, bien que la présence de la bilirubine y soit certaine, puisqu'on en trouve dans l'urine.

Pendant la période digestive, le sang de la veine porte contient un excès de glucose que le foie retient et des produits azotés provenant de la digestion des albumines. De nombreux dosages ont été faits qui mettent en évidence les variations du sang contenu dans la veine porte. On fait ingérer à des Chiens o gr. 5 par kilogramme de peptones de Witte : 20 à 40 minutes plus tard, on prélève du sang dans la veine porte et on y constate un excès d'azote aminé et, à un plus faible degré, d'azote peptidique. Si l'on fait ingérer des acides aminés, on y trouve une augmentation de l'azote ammoniacal et, à un faible degré, de l'azote peptidique, ce qui prouve une synthèse accomplie par la muqueuse intestinale.

A propos de chaque fonction, nous exposerons l'état de nos connais-

sances sur les substances contenues dans le sang qui entre dans le foie et dans le sang qui en sort. Malgré les réserves qui s'imposent, il nous a semblé intéressant de présenter, sous forme de tableau, les chiffres consignés dans les principales analyses.

Éléments du sang		Moyennes pour 1 000 parties de sang des veines porte	sushépatiques	Différence en faveur des veines sushépatiques	Autorités
Eau		792	718	— 74	Lehmann
		764	766	+ 2	Flügge
		759	771	+ 12	Drosdoff
Albumine		32,8	29,55	— 3,25	Lehmann
		61,87	54,94	— 6,93	Binet
Fibrine		3,25	7	+ 3,75	David
		3,77	4,17	+ 0,4	Doyon
Urée		0,85	1,4	+ 0,55	De Cyon
Acide urique	(1)	0,0907	0,0866	— 0,0041	Garot
	(2)	0,149	0,0962	— 0,0528	Garot
N aminé		0,15	0,055 (3)	— 0,095	Cristol
N polypeptidique		0,10	0,015 (3)	— 0,085	Cristol
Choline		0,033	0,017	— 0,016	Maxim
Glutathion	(1)	0,035	0,047	+ 0,012	Binet
	(2)	0,039	0,026	— 0,013	Binet
Lipides		5,04	0,84	— 4,2	Drosdoff
	(2)	5,92	4,14 (3)	— 1,78	Cantoni
Lécithine		1,1	2,82	+ 1,72	Drosdoff
Cholestérol		1,46	3,4	+ 1,94	Drosdoff
Glucose		variable	1,5	±	Poggiale
		1,19	2,3	+ 1,11	Seegen
		1,08	1,15	+ 0,07	Nitzescu
		1,13	1,27	+ 0,14	Rathery
	(4)	1,50	1,74	+ 0,24	Rathery
Sucre protéidique		0,30 à 1,60	0,24 à 1,50	±	Rathery
Acide lactique		0,267	0,211	— 0,056	Nitzescu
Fer		0,615	0,623	+ 0,008	Flügge

Éléments figurés. — L'étude des éléments figurés, qui se trouvent dans le sang porte et dans le sang sushépatique, a conduit à des résultats non moins contradictoires.

Lehmann avait pensé que le foie devait être un lieu de production de *globules rouges* : il avait trouvé, en effet, que ces éléments étaient plus abondants dans le sang des veines hépatiques que dans le sang de la veine porte, qu'ils étaient plus petits et moins déprimés à leur partie centrale ; c'étaient, d'après lui, des éléments jeunes. Cl. Bernard objecta

(1) Animal à jeun.
(2) Animal en digestion.
(3) Sang de la circulation générale.
(4) Inanition depuis 30 jours.

que la forme spéciale des globules pouvait tenir à la présence d'une grande quantité de sucre dans le sang qui sort du foie ; cette substance a, comme on sait, la propriété de ratatiner ces éléments. Quant à l'augmentation du nombre, elle s'explique par la concentration du sang qui, en passant à travers le foie, abandonne l'eau nécessaire à la sécrétion de la bile. D'ailleurs, le fait même sur lequel s'appuyait Lehmann ne semble pas exact : Pflüger n'observa pas de différence dans la richesse en hémoglobine du sang qui entre dans le foie et du sang qui en sort ; Flügge et Lesser arrivèrent aux mêmes conclusions négatives, tandis que Malassez, Hirt, Nicolaïdes constatèrent que le sang des veines hépatiques est moins riche en globules que le sang de la veine porte ; Nicolaïdes, par exemple, trouva des différences qui oscillaient entre 800.000 et 2.000.000.

On peut conclure que, dans les conditions normales, le rôle du foie dans la rénovation globulaire est assez effacé. Mais son action qui est si importante pendant la vie fœtale, peut reprendre dans certains états pathologiques.

Si le foie peut servir à la formation des globules rouges, il est surtout capable chez l'adulte d'amener la destruction de ces éléments. Les cellules de Kupffer incorporent les globules rouges et leurs débris, préparant ainsi la sécrétion biliaire. Le pigment de la bile provient, en effet, du pigment sanguin. Il en diffère par l'absence de fer : le métal est retenu par le foie, tandis que la molécule d'hématine, privée de fer, formera très facilement la bilirubine. Nous sommes ainsi amené à étudier le mécanisme de la sécrétion biliaire.

VI

SÉCRÉTION BILIAIRE

CARACTÈRES DE LA BILE

La sécrétion biliaire débute vers le troisième mois de la vie intra-utérine ; elle est bien marquée vers le sixième mois. D'abord liquide et claire, la bile a chez le nouveau-né le même aspect que chez l'adulte. Sa couleur varie d'une espèce à l'autre. Incolore chez le Cobaye, elle est verte chez le Bœuf et chez les Oiseaux ; jaune d'or ou jaune-orange chez l'Homme et chez le Chien ; jaune verdâtre chez le Lapin. Elle est claire et limpide, si on la prend à sa sortie du foie ; filante, si on la recueille dans la vésicule. Sa réaction est légèrement alcaline. Le point cryoscopique est voisin de celui du sérum : 0,54 à 0,58. D'après Car-

not et Z. Gruzewska (1), le pH de la bile de Chien recueillie à la sortie du foie varierait de 5,66 à 7,84. Quand par une injection d'histamine on a provoqué une sécrétion de suc gastrique, la bile devient franchement alcaline et le pH est de 8,3 à 9. Son odeur est fade chez l'Homme, aromatique chez le Bœuf, musquée chez les autres animaux ; sa saveur est amère et douceâtre.

La bile ne se trouble pas par l'ébullition ; elle est miscible en toutes proportions à l'eau et à l'alcool ; cette dernière substance en précipite la mucine, et une nucléo-albumine désignée sous le nom de pseudomucine.

La *quantité* de bile sécrétée en 24 heures est extrêmement variable, aussi les moyennes sont-elles fort difficiles à établir. Chez l'Homme V. Wittich a recueilli 532 centimètres cubes par jour ; Westphalem, 453 à 566 ; Robson, 940. Bonanni a eu l'occasion d'observer deux malades atteints de fistule biliaire. Chez l'un d'eux, le cholédoque était partiellement oblitéré et la quantité de bile rejetée par jour variait de 300 à 500 centimètres cubes ; chez l'autre, l'oblitération était complète et la sécrétion de la bile s'élevait à 800 et même 1.000 centimètres cubes. Ces derniers chiffres semblent répondre à la réalité. Ils sont confirmés par les récentes recherches de Brugsch et Rotter qui fixent à 1 litre la sécrétion quotidienne de la bile, ce qui est bien en rapport avec les résultats obtenus sur les animaux. Bidder et Schmidt trouvent par jour et par kilogramme, 13 à 29 centimètres cubes chez le Chien, 14,5 chez le Chat, 25,4 chez le Mouton, 136,8 chez le Lapin, 175,8 chez le Cobaye. Dastre donne pour le Chien 10,5 par kilogramme et par jour, le résidu sec étant de 0,44.

La densité de la bile varie de 1.008 (Copeman et Winston) à 1.040 (Frerichs) ; la moyenne est de 1.010 à 1.020. La bile prise dans la vésicule est plus dense, 1.020 à 1.032 ; tandis que celle qu'on recueille par une fistule marque 1.010 à 1.011 (Jacobson).

Examinée au spectroscope, la bile montre une bande d'absorption entre D et E, mais plus près de D. Plus tard, elle s'altère, devient dichroïque et donne quatre bandes : une entre B et C, une avant D, une après D, une dans E.

Composition chimique. — La composition de la bile a été déterminée plusieurs fois chez l'Homme ; les résultats ont varié suivant que le liquide provenait d'une fistule ou avait été puisé dans la vésicule. Dans ce dernier cas, la bile était plus concentrée, par suite de la résorption d'une partie de l'eau, et contenait une grande quantité de mucine et de pseudomucine, provenant des cellules épithéliales de la vésicule et des canaux biliaires.

Nous avons réuni dans les tableaux ci-après plusieurs analyses de

(1) P. Carnot et Z. Gruzewska. Variations de concentration ionique de la bile. *Soc. de Biologie*, 27 juin 1925, p. 240.

bile ; on verra dans quelles proportions oscille la composition de ce liquide d'une espèce à l'autre et, chez une même espèce, suivant qu'on étudie la bile hépatique obtenue par une fistule ou la bile vésiculaire. Les analyses de Bonanni sont particulièrement intéressantes ; la bile a été recueillie sur deux malades ; chez l'un, le canal cholédoque était encore perméable ; chez l'autre, il était oblitéré. Chez ce dernier malade, la quantité de bile émise en 24 heures a varié de 806 à 1.007 centimètres cubes ; la densité de 1.008 à 1.007 et le point cryoscopique de — 0,582 à — 0,557. L'analyse a porté sur un mélange recueilli pendant 5 jours. Si ce cas renseigne sur la quantité émise, il fournit des données inexactes sur la constitution chimique. Car, à l'état normal, une certaine quantité des éléments biliaires est résorbée et repasse dans la sécrétion qu'elle enrichit en substances solides. C'est la circulation entéro-hépatique que nous étudions plus loin.

Composition de la bile dans les espèces animales.

	Chien (Hoppe-Seyler)		*Bœuf (Berzelius)*	*Porc (Grundbach et Strecker)*	*Kangourou (Schlossberger)*	*Oie (Marson)*	*Python (Vogtenberger et Schlossberger)*
	Vésicule	*Fistule*					
Eau	97,728	99,458	90,44	88,80	85,87	80,02	90,42
Mat. solides . .	2,272	0,542	9,56	11,20	14,13	19,98	9,58
Sels biliaires . .	1,195	0,346		8,38	7,59	14,96	8,46
Ps. mucine et pigments. . .	0,142	0,049		0,59	4,34	2,56	0,89
Cholestérol. . .	0,045	0,007	8,30				
Lécithine . . .	0,269	0,012		2,23	1,09	0,36	0,03
Graisses neutres et savons . .	0,599	0,045					
Sels minéraux .	0,019	0,041	1,26			2,10	0,20

Aux substances indiquées dans nos tableaux, on doit ajouter des traces d'urée dont la quantité augmente après ligature des uretères ; des acides aminés, lysine, tyrosine, glycocolle, valine, leucine ; de la choline, 100 milligrammes par 100 centimètres cubes (W. Muller), du glucose, de l'acide glycuronique, des gaz.

Baltaceano et Vasiliu, qui ont étudié avec soin le sucre biliaire, ont constaté qu'il se trouve, comme dans le sérum sanguin, sous deux états : à l'état de glucose libre, à l'état de glucose protéidique. Dans la bile du Chien, recueillie par une fistule, il y a de 0,1 à 0,8 de glucose libre, de 0,25 à 3,55 de glucose protéidique. Dans la vésicule, la proportion est plus élevée, surtout celle du sucre protéidique : le sucre libre varie de 0,5 à 4, le sucre lié de 3,10 à 12. Il y a un rapport entre la quantité de sucre contenue dans le sang et celle contenue dans la bile. Aussi, comme l'a indiqué Zoltan, les injections d'adrénaline augmentent-elles la proportion de sucre ; les injections d'insuline la diminuent. Baltaceano et Vasiliu ont confirmé le fait, ajoutant que, si le

(1) Baltaceano et Vasiliu. Recherche sur le sucre biliaire. *Soc. de Biologie*, 1936, t. CXXI, p. 114, t. CXXII, p. 56 et t. CXXIII, pp. 845, 846 ; 1937, t. CXXIV, p. 721.

foie est atteint de cirrhose, les injections d'adrénaline restent sans effet. Chez les Chiens dépancréatés, la bile recueillie par une fistule du cholédoque, contient de 1 à 5 o/o de sucre libre et 2 à 6 de sucre protéidique.

La sécrétion de la bile est un phénomène exothermique, s'accompagnant d'un notable dégagement de chaleur. C'est essentiellement un phénomène d'oxydation : on comprend donc que la bile ne renferme que des traces d'oxygène et contienne une quantité plus ou moins considérable d'acide carbonique. Le même mécanisme explique la production d'eau par la cellule hépatique. D'après Pflüger, 100 parties de bile contiennent 0,2 d'oxygène, 0,4 d'azote et 56,1 d'acide carbonique ; par le vide, on extrait 14,4 de gaz carbonique ; le reste, soit 41,7, est combiné et peut être mis en liberté par l'acide phosphorique. Les chiffres trouvés par Buckmaster et Hickman se rapprochent de ceux de Pflüger : 4,17 à 13,96 d'acide carbonique ; 0,84 à 1,53 d'azote ; 0,23 à 0,63 d'oxygène. Mais, les variations individuelles sont très considérables, ainsi que l'ont reconnu Pflüger et Charles. Ce dernier auteur trouve que la bile du Lapin contient plus de son volume d'acide carbonique, dont la majeure partie est combinée à l'état de carbonates alcalins. Chez le Chien, la quantité de CO^2 est bien moindre ; l'oxygène et l'azote sont peu abondants et n'atteignent même pas 2 o/o.

La bile contient une plus forte proportion de sels basiques et notamment de carbonate de soude que le sérum sanguin. Le *p*H est plus bas dans la vésicule que dans les canaux hépatiques.

La quantité de cholestérol contenue dans la bile humaine, recueillie au moyen du sondage duodénal, est de 0,5 à 1 gr. 5 par litre. Chabrol et Charonnat ont montré que la bile humaine contient une forte proportion d'acides gras non saturés et spécialement d'acide oléique : de 4 à 12 grammes et jusqu'à 22 grammes o/oo.

Les graisses neutres qui passent dans la bile (Virchow) forment une sorte de vernis protecteur sur les parois de la vésicule (Rosenberg). On a parfois invoqué ce résultat pour expliquer l'action attribuée à l'ingestion de l'huile d'olive dans le traitement de la lithiase biliaire.

Une partie de la graisse est résorbée par l'épithélium de la vésicule biliaire (Aschoff) et par celui du canal hépato-cholédoque (Kusnetzowsky). Il ne se fait pas de résorption dans les canaux intrahépatiques.

La bile sert comme l'urine à l'excrétion de l'acide urique. Chez l'Homme la quantité atteint en moyenne 35 milligrammes par litre d'après Brugsch et Rotter, dans un cas de Harpuder elle s'élevait à 43 milligrammes. Chez le Chien, Garot a trouvé de 25 à 51 milligrammes.

L'eau et les sels minéraux de la bile proviennent du sang. Mais une certaine quantité d'eau doit prendre naissance dans le foie lui-même, car la pression de la bile dans les canaux biliaires peut dépasser la pression du sang dans la veine porte.

Analyse de la bile vésiculaire des bovidés.

(D. BRUNET et ROLLAND)

Densité	1,024 - 1,027
Extrait dans le vide	90,3 - 90,5
Cendres	12,5 - 14,3
NaCl	2,38 - 2,68
Phosphates (P^2O^5)	1,31 - 1,58
Fer	0,016 - 0,018
Azote total	2,3 - 2,5
Résidu gras	27,8 - 28,8
Sels biliaires	15,30 - 15,80
Nucléoprotéides	0,69 - 1,32
Lipoïdes	1,1 - 2,13
Cholestérol	0,41 - 0,81

Pendant son séjour dans la vésicule, la bile subit une forte concentration, attribuable à une résorption d'eau et à une sécrétion de mucus. D'après Peyton Rous et Mc Master (1), la bile provenant des différents canaux hépatiques aurait toujours, chez le Chien, la même composition ; dans la vésicule elle serait de 7 à 8 fois et même 10 fois plus concentrée. Ces résultats concordent avec ceux de Maly qui a trouvé chez le Chien de 3,5 à 4,9 o/o de substances solides dans les canaux hépatiques, 20 o/o dans la vésicule et avec ceux de Brand qui trouve chez l'Homme 1 à 4 o/o dans les canaux et 20 dans la vésicule, et avec ceux de Cheymol et Quinquaud qui ont déterminé le résidu sec de la bile du Chien et ont trouvé 4 gr. 8 à 5,5 pour le liquide hépatique et 21 à 26 (moyenne 23,51) pour le liquide vésiculaire.

Marcel Royer a montré que les parois de la vésicule absorbent une certaine quantité de pigment biliaire. Si la proportion de celui-ci est supérieure à 200 milligrammes o/oo, la résorption est en moyenne de 3,3 o/o au bout de 6 à 8 heures. Si elle est inférieure à cette dose, elle atteint 10 o/o. Il y a en même temps résorption de l'urobiline, atteignant en moyenne 49 o/o et pouvant s'élever à 65.

Aux résultats que nous avons réunis en tableau, nous pouvons ajouter une analyse toute récente de la bile vésiculaire de l'Homme (2). Les chiffres que nous donnons représentent la moyenne de six analyses.

Eau	840,74
Mucine	24,23
Cholestérol	8,63
Lipides	10,69
Bilirubine	5,21
Glycocholate de sodium	39,46
Taurocholate de sodium	7,27
Urée	11,66
Chlore	8,35

(1) PEYTON ROUS and G. MC MASTER. The concentration activity in the gall bladder. *The Journal of exp. Medicin*, July 1921, t. XXXIV, pp. 47-73.

(2) P. TAGLE und G. KERTH. Beiträge z. Studium des chemische Zusammensetzung der normalen und path. Leber und Blasengalle. *Klinische Wochenschrift*, 1937, p. 1795.

Composition de la bile humaine.

	Vésicule biliaire				Fistule biliaire					Bonanni		
	Frerichs	Gorup-Besanez	Trifanowsky	Hammarsten	Jacobson	Robson	Copeman et Winston	Yeo et Hersoun	Hammarsten	I	II	Menzies
Eau	859,20	822,7	908,8	839,80	977,4	982	985,77	987,16	964,74	963,95	971,36	977,47
Mat. solides	140,80	177,3	91,2	160,20	22,6	18	14,23	12,84	35,26	36,05	28,64	22,53
Glycocholate de soude	91,40	107,9	21	67,89	10,1	7,52	6,28	1,65	16,16	18,92	8,82	4,16
Taurocholate de soude			7,5	19,34				0,55	2,07			
Cholestérol	11,80		2,5	8,7	0,35	0,45	»	»	1,6	1,65	0,89	0,94
Lécithine		47,3	5,2	1,41	0,05	»	0,90	0,38	0,57	0,58	0,47	2,68
Graisses				1,50	1,5	0,12	»	»	0,95	0,97	0,82	
Savons	»	»	8,2	10,58	»	0,99	»	»	1,36	1,36	0,25	
Mucine et pseudo-mucine			24,8				1,72					
Mat. colorantes	9,80	22,1		44,38	2,3	1,25	»	1,48	4,29	5,03	8,5	9,29
Mat. org. insolubles dans l'alcool	»	»	4,6	»			0,72			»	»	
Sels minéraux solubles	7,80	10,8	»	3,02	8,3	7,58	4,51	8,78	6,76	6,84	8,54	5,16
Sels minéraux insolubles				2,36					0,49	0,49	0,51	

La teneur en cholestérol et en lipides est plus élevée chez la Femme que chez l'Homme.

La concentration de la bile pendant son séjour dans la vésicule porte exclusivement sur les matières organiques. La proportion des matières minérales y est à peu près la même que dans les canaux hépatiques et parfois nettement inférieure. Il est évident que les sels sont résorbés en même temps que l'eau.

Voici deux analyses qui donnent une moyenne assez exacte de la constitution minérale de la bile humaine.

	Bile humaine — *Vésicule (Frerichs)*	*Bile humaine* — *Fistule (Jacobson)*
KCl	»	0,28
NaCl	2,5	5,4
PO^4Na^3	2	1,3
$(PO^4)^2Ca^3$		0,37
$(P^2O^7)Mg^2$	1,8 (pour les deux sels)	Traces
SO^4Ca	0,2	»
CO^3Na^2	»	0,95
Fer, cuivre, silice	Traces	Traces
Total o/oo	7,8	8,50

Comparée au plasma sanguin, la bile contient moins de chlore, mais elle renferme plus de calcium, 80 à 173, moyenne 113 milligrammes par litre dans la bile recueillie sur le Chien par le canal cholédoque ; 450 à 530, moyenne 487 dans la bile extraite de la vésicule (Cheymol et Quinquaud).

La bile contient de l'iode, dont la proportion est de 4 à 32 γ o/o chez les Bovidés (Pfeifer), 13 à 113 chez le Chien (Schittenhelm et Eisler), 15 à 62 chez le Lapin (Maurer et Ducrue). La quantité varie suivant que les animaux sont à jeun ou en digestion. Elmer et Luczynski (1) ont dosé l'iode comparativement dans le sang et dans la bile de Lapins, les uns à jeun depuis 24 heures, les autres en digestion. Ils ont trouvé les moyennes suivantes :

	Après 24 heures de jeûne	*Après le repas*
Sang	13 γ 2 o/o	16 γ 4 o/o
Bile	9 γ 2 »	45 γ »

Ainsi l'iode alimentaire s'élimine abondamment par la bile. La quantité qui en est rejetée en 24 heures varie de 32 à 82 γ. Les matières

(1) A. W. Elmer et Z. Luczynski. Rôle du foie dans la régulation du taux de l'iode dans le sang. *Soc. de Biologie*, 1934, t. CXV, pp. 1717, 1722.

fécales émises pendant le même laps de temps n'en renferment que de 2 à 11 γ. Il se fait donc une résorption intestinale, ce qui revient à dire qu'on doit admettre pour l'iode, comme pour beaucoup d'autres substances, une circulation entéro-hépatique.

Elmer et Luczynski ont encore constaté que si l'on injecte à des Lapins de la thyroxine par la voie intraveineuse, 49 à 63 o/o de la quantité introduite sont décomposés et l'iode ainsi mis en liberté est éliminé par la bile. On peut donc conclure que le foie joue un rôle dans la régularisation de l'iode contenu dans l'organisme.

MATIÈRES COLORANTES

La principale matière colorante de la bile, la *bilirubine*, peut être extraite à l'état de bilirubinate de calcium insoluble. Il est préférable d'opérer sur des calculs biliaires de Bœuf qui en renferment une forte proportion.

La bilirubine cristallise de sa solution dans le chloroforme, dans un mélange de chloroforme et de tétrachlorure de carbone ou dans le chlorure de benzyle, en tables monocliniques et de la solution dans la diméthylaniline en prismes obliques.

L'analyse élémentaire démontre que la bilirubine ne contient pas de fer. La formule généralement admise, $C^{33}H^{36}N^4O^6$, englobe plusieurs bilirubines, qui ont toutes le même nombre d'atomes, ceux-ci étant disposés différemment. Les couleurs varient ainsi que les solubilités ; les quantités d'ammoniac nécessaires à la neutralisation ne sont pas constantes. C'est un nouvel exemple des modifications intramoléculaires qu'un composé organique peut subir.

Insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, un peu plus dans l'éther, la bilirubine se dissout facilement dans le chloroforme, le benzol, le sulfure de carbone, le glycérol, la diméthylaniline et dans les alcalis. Toutes ces solutions sont jaunes ou jaune-brun.

La bilirubine se comporte comme un acide faible, bibasique. Elle se trouve dans la bile à l'état de bilirubinate de sodium. Combinée avec le calcium, elle forme une masse vert foncé, à reflets métalliques, insoluble dans tous les véhicules; le bilirubinate de calcium entre dans la constitution d'une variété importante de calculs biliaires.

La présence de la bilirubine peut être décelée dans un liquide par la *réaction de Gmelin*, qui consiste à verser quelques gouttes d'acide nitrique moyennement concentré et contenant des vapeurs nitreuses ; le liquide passe par les colorations verte, violette, rouge et jaune. Ces différents aspects tiennent à la formation successive de produits d'oxydation, qui prennent également naissance dans l'intestin.

La solution alcoolique d'iode à 10 o/o constitue un agent d'oxydation gradué et faible qui transforme la bilirubine exclusivement en biliverdine. On obtient une coloration verte persistante.

On emploie souvent le *réactif d'Ehrlich*, qui contient : acide sulfanilique, 1 gramme ; acide chlorhydrique, 15 centimètres cubes ; nitrite de sodium, 10 grammes ; eau, quantité suffisante pour 1.000 centimètres cubes. On ajoute au liquide à examiner un ou deux volumes du réactif, puis on verse de l'alcool pour clarifier. On obtient ainsi une belle coloration rouge, qui passe au violet sous l'influence de l'acide acétique glacial.

Huppert a proposé de précipiter la bilirubine au moyen du chlorure de calcium à 10 o/o à l'état de bilirubinate de calcium ; le précipité est broyé avec de l'alcool renfermant 5 o/o d'acide chlorhydrique. La solution filtrée et chauffée au bain-marie devient vert-bleu.

Nakayama a modifié le procédé : il ajoute à 100 centimètres cubes d'alcool chlorhydrique I goutte de la solution officinale de perchlorure de fer. La réaction, sensible à 1/1.000.000, se traduit par une coloration vert-bleu qui, avec 1 à 2 gouttes d'acide nitrique, passe au violet puis au rouge.

Le premier des produits d'oxydation, la *biliverdine* $C^{34}H^{36}N^4O^8$, se trouve en faible proportion dans la bile des Omnivores ; cependant elle prédominait dans un échantillon recueilli sur l'Homme par Copeman et Winston. Elle existe presque seule dans la bile des Herbivores et des animaux poïkilothermes. Cette bile verte brunit sous l'influence de la putréfaction et même quand on la conserve à l'abri des germes extérieurs ; la biliverdine se transforme alors en bilirubine et la même modification peut s'opérer dans l'organisme, ce qui explique pourquoi les calculs des Herbivores contiennent du pigment rouge.

La biliverdine est une substance vert noirâtre, amorphe ou cristallisant en tables rhomboïdales, insoluble dans l'eau, l'éther, le benzol, le chloroforme, très soluble dans l'alcool, le sulfure de carbone, les acides et les alcalis.

Les autres matières colorantes, dérivées de la bilirubine, ne se trouvent généralement que dans les calculs biliaires : ce sont la *bilicyanine*, qui donne sa coloration spéciale à la bile bleue ; la *bilifuscine*, substance d'un vert foncé ; la *bilihumine* ; la *cholételine*, terme le plus avancé de l'oxydation de la bilirubine.

La *biliprasine* est un pigment vert, intermédiaire entre la bilirubine et la biliverdine, qui forme un biliprasinate de sodium de coloration jaune. La bile verte du Veau, du Bœuf et du Lapin contient de la biliprasine. La bile du Veau renferme du biliprasinate de sodium.

La bile renferme encore : de la *bilipurpurine* ou *choléhématine*, identique à la phylloérythrine et semblant formée aux dépens de la chloro-

phylle contenue dans la nourriture ; — des *porphyrines* ; l'une est de l'hématoporphyrine, ayant la même composition centésimale que la bilirubine ; une autre est de la coproporphyrine, $C^{36}H^{36}N^{4}O^{8}$, qui se trouve dans la bile, le méconium et les fèces ; — une *carotinoïde* cristallisable, dont Fische et Rose ont constaté la présence dans la bile et les calculs biliaires des Bovidés ; c'est un hydrocarbure ayant pour formule $C^{40}H^{56}$.

Puisque le pigment biliaire provient de l'hémoglobine et que, contrairement à cette substance, il ne contient pas de fer, on est conduit à se demander ce que devient ce métal.

En parlant de la constitution chimique du foie, nous avons déjà dit que son parenchyme, complètement débarrassé de sang, contient du fer, combiné à diverses substances organiques.

La bile renferme aussi du fer ; mais la quantité en est très variable ; chez l'Homme, elle oscille de 0,04 à 0,1 o/oo (Young) ; chez le Bœuf, de 0,03 à 0,06 ; chez le Chien, de 0,06 (Hoppe-Seyler) à 0,16 (Young). D'après Dastre on observerait, d'un jour à l'autre, de grandes irrégularités pouvant aller du simple au double, alors même que l'alimentation reste identique. Chez le Chien, Hamburger et Dastre ont trouvé que la quantité éliminée chaque jour varie de 0 mgr. 09 à 0,14 par kilogramme.

Rappelons encore que le fer introduit en excès dans l'organisme s'élimine en grande partie par la bile.

Les pigments de la bile humaine. — Les travaux du physiologiste américain Meltzer (1917) ont établi que l'introduction dans le duodénum de quelques centimètres cubes d'une solution concentrée de sulfate de magnésium provoque un relâchement du sphincter d'Oddi, suivi d'une abondante excrétion de bile. Deux ans plus tard, Vincent Lyon faisait l'application de cette découverte à la clinique humaine. L'épreuve est rapidement devenue classique. La méthode est simple, elle consiste à injecter par une sonde, introduite dans la bouche et poussée jusque dans le duodénum, de 20 à 25 centimètres cubes d'une solution de sulfate de magnésium à 30 o/o. Le premier échantillon de bile que l'on recueille ainsi est d'une coloration jaune peu foncée ; il provient des voies biliaires : c'est la bile cholédocienne ou bile A ; puis vient un écoulement d'une bile plus dense et plus foncée : c'est la bile B ou bile vésiculaire ; on recueille ensuite un liquide d'un jaune clair, beaucoup moins teinté que le liquide initial : c'est la bile C ou bile hépatique. La quantité de bilirubine contenue dans chacun de ces trois échantillons est assez variable. On peut cependant admettre les moyennes suivantes : 0,1 à 0,06 dans la bile A ; 0,2 à 0,14 dans la bile B ; 0,05 dans la bile C. Le *p*H dans les trois échantillons est de 6,9 à 7.

Au cours des divers états pathologiques, on observe des variations de couleur extrêmement marquées, portant le plus souvent sur la

bile B (1). On a été ainsi conduit à décrire une bile noire et une bile blanche.

La *bile noire* peut être d'origine hépatique, canaliculaire ou vésiculaire. Hépatique, elle est consécutive aux hémolyses abondantes ; on la produit expérimentalement en injectant des substances capables de détruire les globules rouges ; elle s'observe chez l'Homme au cours de l'anémie pernicieuse et des ictères hémolytiques. La quantité de pigment peut s'élever, d'après Chiray et Pavel, à 7 gr. 50, quantité 22 fois supérieure à la normale, tandis que la teneur en cholestérol ne s'élève pas et que la proportion des sels biliaires est plutôt abaissée.

Dans la plupart des cas, la bile noire est d'origine vésiculaire. Elle constitue un des caractères dominants de l'état morbide décrit par Chiray et Pavel sous le nom de cholécystatonie : la vésicule se contractant mal, la bile stagne et, une résorption d'eau se produisant, elle s'épaissit et prend une teinte foncée. Il n'est pas sans intérêt de remarquer que ces troubles de l'excrétion biliaire s'accompagnent de manifestations psychiques dépressives : la vieille expression de mélancolie trouve donc sa justification dans les travaux modernes sur la bile noire.

Quant à la bile noire d'origine canaliculaire, elle s'observe chez des individus à qui on a extirpé la vésicule, et chez qui une régénération vésiculaire tend à se produire aux dépens des restes du cystique.

La *bile blanche* (2), dont on doit la première description complète à Courvoisier, peut être, elle aussi, d'origine vésiculaire ou hépatique. Dans le premier cas, elle apparaît plus ou moins rapidement, après une occlusion du canal cystique. Dans le second cas, elle est consécutive à une occlusion du canal cholédoque ; ce n'est plus seulement la vésicule, c'est le foie entier qui est distendu par une quantité considérable de liquide, de 600 à 800 centimètres cubes et même 2 litres, liquide transparent et clair comme de l'eau, dans lequel l'analyse chimique ne décèle ni pigments, ni sels biliaires ; le cholestérol est peu abondant ; la quantité de chlore est la même que dans le sérum. Cet état de la bile contraste étrangement avec la coloration jaune intense des téguments. Il y a donc une perturbation grave des fonctions hépatiques, qui se produit aussi, mais tout à fait exceptionnellement, sans obstruction des voies biliaires. Le trouble de la fonction hépatique entraîne secondairement diverses manifestations morbides, parmi lesquelles il convient de citer l'hémophilie.

Origine des pigments biliaires. — La bilirubine dérive de l'hémoglobine. Il suffit, pour le démontrer, d'opérer sur un Chien porteur d'une fistule biliaire. Si, comme l'a fait Hermann, dès 1859, on injecte de

(1) On trouvera un exposé de la question avec une bibliographie complète dans le livre de M. Chiray et I. Pavel, *La vésicule biliaire et ses voies d'excrétion*, 2e édit., Paris, 1936, pp. 91-175.

(2) Ed. Melchior, La bile blanche. *La Presse Médicale*, 21 août 1935, p. 1316.

l'eau distillée dans les veines de l'animal, des hématies sont détruites, du pigment sanguin est mis en liberté qui se transforme en pigment biliaire ; l'excrétion de la bilirubine augmente proportionnellement.

On arrive à la même conclusion en injectant des poisons capables de provoquer directement ou indirectement une dissolution des globules rouges, hydrogène arsénié ou paratoluylène-diamine, ou en introduisant dans les veines une solution d'hémoglobine. Dans tous ces cas, on voit augmenter la proportion des matières colorantes contenues dans la bile. L'effet est surtout manifeste quand l'hémoglobine est introduite par petites doses fractionnées ; mais il n'est pas immédiat : il se produit 3 ou 4 heures après une injection intraveineuse ou intrapéritonéale ; 12 ou 14 heures après une injection sous-cutanée (exp. de Tarchanoff, Stadelmann, Gorodecki).

Ces résultats expérimentaux expliquent certaines observations cliniques. Jones a constaté une augmentation de la bilirubine contenue dans la bile, lors de l'acmé de l'hémoglobinurie paroxystique. Il en est de même dans les cas d'anémie paludéenne, d'anémie pernicieuse, d'ictère hémolytique. On observe au contraire une diminution du pigment dans les anémies consécutives aux hémorragies.

On a cru pendant longtemps que la quantité de pigment biliaire rejetée correspondait exactement à la quantité d'hémoglobine introduite. Mais les travaux de Whipple et Hooper, Brown, Mc Master et Rous démontrent qu'il y a toujours un déficit, soit que du pigment se dépose dans certains tissus, soit qu'il s'élimine directement par l'intestin ou qu'il donne naissance à des leuco-dérivés.

La production exagérée de pigment biliaire, due à un excès d'hémolyse, aboutit fréquemment au développement d'un ictère. Si le pigment sanguin mis en liberté est très abondant, il ne subira qu'une transformation partielle et de l'hémoglobine passera dans la bile, puis dans l'urine. C'est ainsi que dans les empoisonnements par la toluylène-diamine, le pyrogallol, l'aniline, le chlorate de potasse, l'hydrogène arsénié, le phosphore, la polycholie est souvent suivie d'une hémoglobinocholie, du moins chez le Lapin (Filhene), car le Chien possède une bien plus grande aptitude à transformer le pigment sanguin en pigment biliaire.

L'hémoglobinocholie a été observée dans un grand nombre d'états pathologiques. Stern l'a signalée chez le Lapin dans le charbon, chez l'Homme dans la fièvre typhoïde, la pleurésie purulente, la tuberculose aiguë, l'asystolie. Wertheimer et Meyer l'ont vu survenir chez des Chiens soumis à des refroidissements intenses et prolongés.

Quand on fait l'étude expérimentale de la question, il est quelques causes d'erreur dont il faut tenir grand compte : si l'on se sert d'animaux porteurs de fistule biliaire, il faut prendre garde à l'action de la canule qui peut déterminer de petites hémorragies ; les globules, dissous par la bile, laissent échapper leur pigment et l'on pourrait admettre à tort l'existence d'une hémoglobinocholie. Les recherches poursui-

vies sur l'Homme sont toujours sujettes à caution, car, après la mort, l'hémoglobine diffuse avec la plus grande facilité et passe dans la bile ; c'est un phénomène d'imbibition. Rappelons aussi que, dans la bile du Chien, on trouve souvent un pigment ayant les mêmes propriétés optiques que la méthémoglobine (Wertheimer et Meyer).

Les faits que nous avons rapportés sont suffisamment concordants pour qu'on puisse affirmer que la bilirubine provient de l'hémoglobine. Une preuve directe en aurait été fournie par Parsiot qui, ayant mélangé du sang laqué avec de l'adrénaline, a obtenu un pigment vert. Le fait est exact, mais il n'est pas absolument démontré que le pigment soit identique à la biliverdine.

La parenté chimique de la bilirubine et de l'hémoglobine est établie par de nombreuses expériences.

L'hémoglobine se décompose assez facilement sous l'influence des acides en globine et hématine. Celle-ci est un pigment ferrugineux ayant toujours la même composition, quelle que soit l'espèce animale dont elle provienne.

En traitant l'hématine par des réducteurs énergiques, Nencki et Zaleski obtinrent un produit qu'ils dénommèrent hémopyrrol.

Küster a établi que cet hémopyrrol est un mélange de deux pyrrols, isohémopyrrol et cryptopyrrol, qui sont tous deux des diméthyl-éthyl-pyrrols. À côté d'eux se trouvent les deux acides pyrrol-carboniques correspondants, c'est-à-dire les acides isohémopyrrol-carbonique et cryptopyrrol-carbonique.

L'hématine contient donc quatre noyaux pyrrol et, par conséquent, quatre atomes d'azote. C'est aux atomes d'azote que le fer est attaché. Il est facile d'enlever ce métal. Il suffit d'opérer sur un dérivé chloré de l'hématine, l'hémine, $C^{34}H^{33}N^4O^4FeCl$. Sous l'influence de l'acide bromhydrique l'hémine donne une substance désignée sous le nom d'hématoporphyrine et ayant de grandes analogies avec la bilirubine.

C'est à Küster que revient le mérite d'avoir établi les analogies entre la bilirubine et l'hématoporphyrine. La bilirubine contient, en effet, comme l'hématine, quatre noyaux pyrroliques et, comme elle, donne par oxydation des acides hématiques.

Ce qui augmente l'intérêt de l'hématoporphyrine, c'est que cette substance prend naissance dans l'intestin aux dépens de la bilirubine. En même temps se produit, comme on sait, de l'urobiline ou hydrobilirubine qui, par réduction, passe à l'état d'urobilinogène. On a obtenu en dehors de l'organisme, par réduction de la bilirubine, un corps dénommé mésobilirubine, dont dérive un mésobilirubinogène $C^{33}H^{44}N^4O^6$ identique à l'urobilinogène. Mais la mésobilirubine diffère de l'urobiline.

De ses études, Küster a pu déduire des formules, sinon définitives, au moins vraisemblables, qu'il nous semble utile de reproduire.

```
                              CH
CH3 — C ——— C                        C ═══ C — CH2 — CH2 — COOH
      ‖              N      HN                 |
COOH — CH2 — C ——— C                 C ═══ C — CH3
                       CH — CH
COOH — CH2 — C ——— C                 C ═══ C — CH2 — CH2 — COOH
      ‖              N      HN                 |
CH3 — C ——— C                        C ═══ C — CH3
                              CH
```

Hématoporphyrine (Küster) $C^{34}H^{38}N^4O^6$

```
       C ═════ C ——————— C ═════ C — CH3
       |  CH2 — CH2 — N     N             |
CH3 — C ═════ C              C ═════ C — CH2 — CH2 — COOH
               |
              OH              C
                            C
       C ═════ C          C ═════ C — CH3
          CH2 — CH2 — N   HN            |
CH3 — C ═════ C          C ═════ C — CH2 — CH2 — COOH
               |           |
              OH          CH3
```

Bilirubine (Küster) $C^{33}H^{36}N^4O^6$.

```
CH3 — CH2 — C ═══ C ——————— C ═══ C — CH3
             |          NH     N           |
     CH3 — C ═══ C              C ═══ C — CH2 — CH2 — COOH
                  |             |
                 OH            CH
                                |
                               CH
CH3 — CH2 — C ——— CH              C ═══ C
             ‖          NH     N           |
     CH3 — C ——— CH              C ——— C
```

Mésobilirubinogène (Küster) $C^{33}H^{44}N^4O^6$.

Nous avons déjà dit que la bilirubine est un mélange de plusieurs variétés isomères, mais ayant quelques groupements différents. Küster en a donné les formules. Des deux principales qui semblent se trouver constamment unies dans la bilirubine normale, l'une possède une fonction énolique (voir la formule ci-dessus), l'autre une fonction cétonique. Voici la formule de cette seconde forme ; nous n'indiquons que les différences.

```
= C ————————— C =
    \
     N        N
              |        C =
  — C         |
    |        CH
              |
              C
             // \
            //   \
C ——— C           C =
||
||    — N        HN
||
C ——— C           C =
      ||          |
      O
```

Bilirubine à fonction cétonique C = O (Küster)

Hans Fischer attribue à la bilirubine et au mésobilirubinogène des formules différentes. Dans la bilirubine les quatre noyaux pyrroliques seraient rattachés symétriquement à la chaîne di-carbonée =C=C= et les quatre atomes d'azote seraient hydrogénés.

```
         CH = CH
         |       \
         |        O
         C ===== C             C ===== C — CH³
         |           >NH HN<         |
CH³ — C ===== C                C ===== C — CH² — CH² — COOH
                   \          /
                      C
                      ||
                      C
                   /     \
CH² — CH — C ===== C          C ===== C — CH³
           |          NH HN           |
CH³ — C ===== C                C ===== C — CH² — CH² — COOH
      |                        |
      OH                       CH³
```

Bilirubine (H. Fischer)

```
                        OH
CH³ — CH² — C ===== C              C ===== C — CH³
            |          NH HN               |
   CH³ — C ===== C                 C ===== C — CH² — CH² — COOH
                    \             /
                          CH
                          |
                          CH
                    /            \
CH² — CH² — C ===== C              C ===== C — CH³
            |          NH HN<              |
   CH² — C ===== C                 C ===== C — CH² — CH² — COOH
                 |                 |
                 OH                CH³
```

Mésobilirubinogène (Fischer).

L'analogie entre la formule de la bilirubine $C^{33}H^{36}N^4O^6$ et celle de l'hématine $C^{33}H^{32}N^4O^4Fe$, est évidente. H. Fischer a établi le schéma des transformations successives de la molécule d'hématine, qui perd tout d'abord son atome de fer, puis subit une rupture des ponts carbonés placés entre les deux groupes de pyrrols, une élimination de 1 atome de carbone et finalement une oxydation (1).

On peut admettre que 100 grammes d'hémoglobine donnent, en chiffres ronds, 4 grammes d'hématine (exactement 3,7). Le poids de la molécule d'hématine est 617 et celui de la molécule de bilirubine 584. La quantité de bilirubine rejetée en 24 heures est de 0 gr. 5 ; la formation du pigment biliaire exige donc la destruction quotidienne de 0 gr. 526 d'hématine, soit 14 grammes d'hémoglobine. C'est exactement la quantité contenue dans 100 centimètres cubes de sang.

On s'est demandé si des pigments autres que l'hémoglobine peuvent subir des transformations analogues. La question s'est posée pour le pigment du muscle, la myohématine, analogue, mais pas complètement identique à l'hémoglobine.

Des relations fort importantes unissent la *chlorophylle* à l'hémoglobine (2).

La chlorophylle est un mélange de plusieurs substances : on y distingue actuellement deux chlorophylles, désignées par les lettres α et β et qui se trouvent dans la proportion de 2 grammes et de 0 gr. 75 pour 1.000 grammes de feuilles fraîches, et deux carotinoïdes, la xanthophylle et le carotène, bien moins abondantes : on en trouve 0,33 et 0,17 o/oo. Les chlorophylles renferment, comme l'hémoglobine, quatre groupements pyrroliques et donnent un dérivé, la phylloporphyrine, qui ne diffère de l'hématoporphyrine que par une teneur moindre en oxygène : O^2 au lieu de O^6. Elles donnent aussi un acide comparable à l'acide hématique. Les chlorophylles ne contiennent pas de fer : c'est le magnésium qui entre dans leur constitution.

Les animaux ne fabriquent pas de chlorophylle. Ceux dont l'organisme élabore de l'hémoglobine, c'est-à-dire tous les Vertébrés et quelques Invertébrés, désagrègent le pigment végétal et utilisent le groupement tétrapyrrolique qu'ils unissent à un métal, fer et, chez quelques Invertébrés, cuivre, et à une grosse molécule protéique.

Les Invertébrés, qui sont dépourvus d'hémoglobine, mettent en réserve dans l'hépato-pancréas les pigments d'origine végétale et, après les avoir modifiés, les éliminent par la bile.

(1) Pour les détails concernant les rapports chimiques entre les pigments biliaires et les pigments sanguins, on pourra consulter :

Hinglais. L'origine chimique de la bilirubine. *La Presse Médicale*, 14 août 1926 ; Les théories récentes sur l'origine extra-hépatique de la bilirubine. *Ibid.*, 25 août 1926.

Javillier. De l'hématine à la bilirubine et à l'urobiline. *Soc. de chimie biologique*, 1926, t. VIII, pp. 664-703.

(2) Verne. Chlorophylle et hémoglobine. *Bull. de la Soc. zoologique de France*, 1924 ; Les pigments d'origine animale, Paris, 1926, pp. 52-132.

Dans l'intestin des Invertébrés, des changements se produisent. Les chlorophylles passent à l'état de chlorophyllanes et arrivent à l'hépato-pancréas qui les arrête et les transforme en un pigment vert, l'hépato-chlorophylle. Cette hépato-chlorophylle peut être décomposée, comme la chlorophylle végétale, en hépato-chlorophylles α et β, en hépato-carotinoïdes, qui se trouvent dans les mêmes proportions, mais ont subi des modifications analogues à celles qu'on observe quand la chlorophylle végétale est traitée par un acide organique.

Chez quelques Mollusques, chez les Gastéropodes pulmonés et chez quelques Crustacés, une modification plus profonde et plus importante peut se produire. On trouve dans l'hépato-pancréas de l'Escargot des pigments rougeâtres désignés sous le nom de *cholérubine*, dont l'*hélicorubine* (Krukenberg, 1882) est le plus typique. C'est un chromoprotéide ferrugineux dont le groupement prosthétique est un hémochromogène (Vegezzi). On peut donc le considérer comme un composé analogue à l'hémoglobine, mais d'une structure plus simple ; il en est peut-être le précurseur phylogénétique.

Comme l'hémoglobine, il est capable de fixer de l'oxygène, se transformant ainsi en oxy-hélicorubine. Son rôle respiratoire, s'il existe, est d'ailleurs fort restreint, limité probablement à la glande où il est élaboré.

Ce serait sortir de notre sujet que de montrer toutes les transformations que les pigments végétaux subissent dans le corps des Invertébrés. Ce qui ressort de cet exposé sommaire, c'est qu'il y a une sorte de balancement entre la production des pigments chlorophylliens animaux et la formation des pigments ferrugineux, plus ou moins voisins de l'hémoglobine.

Chez les Planorbes, dont l'organisme est riche en hémoglobine, le foie ne renferme pas de chlorophylle, il contient seulement des carotinoïdes (Verne).

Un autre fait mis en évidence par les études sur les Invertébrés, c'est que les pigments tétrapyrroliques d'origine végétale sont rejetés par l'hépato-pancréas. Il en est de même chez les Vertébrés : après avoir passé par le stade d'hémoglobine, ils donnent naissance à de la bilirubine qui est éliminée par les voies biliaires. Quel que soit son degré de dégradation, c'est toujours le foie ou la glande qui en tient lieu, comme l'hépato-pancréas, qui rejette les pigments tétrapyrroliques. Quant aux carotinoïdes, ils pénètrent dans le sang et colorent les tissus ; leur quantité varie avec l'abondance des aliments végétaux ; ils sont les témoins de leur absorption.

En supposant, ce qui n'est pas prouvé, que la chlorophylle puisse passer directement à l'état de bilirubine, c'est l'hémoglobine qui constitue la source principale du pigment biliaire. Mais un nouveau problème surgit aussitôt : dans quels organes, ou dans quels tissus s'effectue la transformation ?

Les organes producteurs de pigments biliaires. — Depuis Galien, deux théories opposées se trouvent en présence, qui toutes deux semblent s'appuyer sur des faits intéressants. L'une suppose que le foie a la double fonction d'élaborer et d'excréter la bile ; l'autre soutient que le pigment biliaire se forme dans les tissus et même dans le sang et que le foie ne fait que le rejeter au dehors. Son rôle dans l'élimination de la bilirubine serait comparable au rôle du rein dans l'élimination de l'urée. Entre ces deux conceptions extrémistes se place l'opinion, qui rallie aujourd'hui beaucoup de physiologistes : le foie n'aurait pas le monopole de la fabrication, mais dans les conditions normales, il formerait au moins les 4/5 de la bilirubine.

Les partisans de l'origine extra-hépatique de la bilirubine invoquent d'abord les anciennes observations de Virchow sur les transformations que subit l'hémoglobine dans les vieux foyers sanguins : la matière colorante du sang se dédouble ; elle donne un pigment ferrugineux, l'*hémosidérine* de Neumann, et un pigment dépourvu de fer, l'*hématoïdine*. D'après Virchow, qui l'a découverte, l'hématoïdine se distinguerait de la bilirubine par quelques caractères : elle ne se combinerait pas aux alcalis : examinée au spectroscope, elle ne donnerait pas les mêmes bandes d'absorption, mais assombrirait le violet. Au contraire, d'après Rich et Rumstead et d'après Diwany, les deux pigments seraient identiques, car ils donneraient le même spectre et fourniraient les mêmes produits de réduction, jusques et y compris l'hydrobilirubine. Rich fait remarquer que chez les Oiseaux, le sang extravasé donne de la biliverdine, le pigment qu'on trouve, à l'état normal, dans la bile de ces animaux.

Les observations publiées par Guillain, par Widal et ses élèves, Abrami, Brulé, Joltrain, par Froin, par Castaigne et André Weill, par Jean Troisier mettent en évidence la fréquence de ces transformations pigmentaires. Elles tendent à établir une production extra-hépatique de bilirubine et d'urobiline dans les affections les plus diverses, hémorragie méningée ou pleurale, érythème noueux, pneumonie et même dans certains ictères hémolytiques liés à une fragilité des hématies circulantes.

Examinant 278 échantillons de liquide pleural, péritonéal ou céphalo-rachidien, Froin trouve 73 fois de la bilirubine. En injectant dans la plèvre d'un Lapin du sang laqué ou une solution d'hémoglobine, il constate une transformation locale du pigment sanguin en pigment biliaire ou du moins en un pigment analogue au pigment biliaire. De ces faits cliniques on peut rapprocher les observations qui ont été faites sur le placenta des Chiennes, qui contient de la biliverdine dans ses parties périphériques. Ce pigment se développe aux confins de petits foyers hémorragiques qui se produisent entre la muqueuse utérine et le chorion fœtal. L'évolution est différente chez les autres espèces animales : on trouve un pigment ocre ferrugineux dans le placenta de la Chatte et de la bilirubine dans le placenta du Furet.

En admettant même que la bilirubine puisse se produire en dehors du foie, une distinction doit être faite, en rapport avec le temps nécessaire à la transformation. La réaction de la bilirubine n'est appréciable dans les hématomes et les épanchements sanguins des séreuses qu'au bout de plusieurs jours. Une injection intraveineuse d'hémoglobine, chez un Chien porteur d'une fistule biliaire, permet de constater que la transformation s'opère dans le foie en quelques minutes. La production extra-hépatique de la bilirubine, en en admettant la réalité, ne peut donc être considérée comme un phénomène physiologique (1).

Les cellules auxquelles on attribue la propriété de transformer l'hémoglobine en bilirubine appartiennent toutes au *système réticulo-endothélial*, tel qu'il a été défini par Aschoff (2). Si le foie joue un rôle important, prépondérant même, dans la formation de la bilirubine, c'est parce qu'il est riche en cellules de Kupffer. Ce sont, comme on sait, des éléments étoilés ou fusiformes, qui sont en contact direct avec le sang circulant et, d'autre part, sont en rapport avec les fibrilles péricapillaires qui s'insinuent entre les travées des cellules hépatiques. On peut en rapprocher les éléments analogues décrits dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le tissu conjonctif. Toutes ces cellules agissent conjointement ; les cellules de Kupffer, les cellules de la rate et celles de la moelle osseuse semblant remplir le rôle principal dans les transformations du pigment sanguin. Telle est la conception entrevue par Löwit en 1889, qui a été développée par Mc Nee en 1913.

Pour déterminer quelle part revient au foie dans la formation du pigment biliaire, la meilleure méthode, semble-t-il, consisterait à extirper la glande. Si celle-ci ne fait qu'éliminer la bilirubine, un ictère intense devra se produire.

On s'est d'abord adressé aux Batraciens dont le foie peut être facilement extirpé, les animaux survivant 2 et 3 semaines à l'opération. Les résultats obtenus chez la Grenouille n'ont pas été très nets. L'extirpation du foie n'est pas suivie d'une accumulation de pigment dans l'organisme, mais cela peut tenir à la faible quantité de matière colorante qui se produit chez ces animaux ; à la suite de la ligature du canal cholédoque on ne réussit pas, le plus souvent, à déceler du pigment dans le sang ou dans les tissus.

Les expériences poursuivies sur les Oiseaux sont plus intéressantes, car, après la ligature du cholédoque, l'ictère se produit très rapidement.

Chez le Pigeon, le pigment passe dans l'urine au bout de 1 h. 1/2 et se trouve accumulé dans le sang, au bout de 5 heures. En extirpant le foie chez cet animal, la survie peut atteindre 24 heures, et pourtant on ne décèle pas de pigment dans l'organisme (Stern) ; il n'y a pas à

(1) E. Beccari. Il luogo d'origines del pigmento biliare. *Arch. di Sc. biolog.*, 1930, t. XV, pp. 357-396.

(2) Aschoff. Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. *Munchener med. Woch.*, 1922, t. LXIX, p. 1352.

le chercher dans l'urine, car l'extirpation du foie détermine une anurie absolue qui persiste jusqu'à la mort.

Chez les autres Oiseaux, Poules, Canards, Oies, l'urine continue à être sécrétée et contient une petite quantité de pigment biliaire ; ce résultat s'explique, d'après Minkowski et Naunyn, de la façon suivante : la bile qui se trouve dans l'intestin est résorbée et, n'étant plus arrêtée par le foie, elle s'élimine par le rein. En empoisonnant les Oiseaux avec de l'hydrogène arsénié, les mêmes savants obtiennent un ictère hémolytique intense. S'ils extirpent le foie, l'ictère cesse d'augmenter et le sang ne contient plus de pigment.

Mc Nee arrive au même résultat. Il opère sur 5 Oies, dont il extirpe le foie et constate que l'inhalation de l'hydrogène arsénié ne provoque plus l'apparition de l'ictère.

Ces expériences, qui semblent concluantes, ont soulevé plusieurs objections.

On a fait remarquer que le foie des Oiseaux peut être considéré comme un organe double. La rate est fort petite et c'est dans le foie que se fait l'hémolyse, dont témoigne la présence d'une grande quantité de fer dans son parenchyme. Le système réticulo-endothélial est fort réduit et n'est guère représenté que par les cellules de Kupffer. Les résultats obtenus sur les Oiseaux ne peuvent être invoqués contre les théories nouvelles.

Il était donc fort important d'opérer sur les Mammifères, en essayant de restreindre ou de supprimer l'intervention du foie.

Whipple et Hooper pratiquent sur des Chiens la fistule porto-cave, qu'ils complètent dans certains cas, par la ligature de l'artère hépatique et l'extirpation de la rate ; dans d'autres cas, par la compression de l'aorte ou de la veine cave inférieure au-dessus de l'embouchure des sus-hépatiques. Dans ces conditions, l'injection de sang laqué provoque encore l'apparition de bilirubine dans les urines ou dans le sang.

Ces expériences sont intéressantes, mais elles ont le défaut d'être complexes et de ne pas supprimer complètement l'intervention du foie. On peut leur opposer celles de Mc Nee et Prusik qui n'ont pas obtenu de bilirubine chez les animaux dont la circulation était réduite au cœur et aux poumons.

Bien plus importantes sont les expériences de Mann et Magath qui ont pratiqué l'extirpation totale du foie et ont constaté que l'organisme continue à fabriquer du pigment biliaire. Il en produit même après l'extirpation de tous les viscères abdominaux. Mann et ses collaborateurs ont encore constaté que le sang qui sort de la rate ou du tibia (moelle osseuse), s'est chargé de bilirubine ; il en contient plus que le sang artériel. La rate et la moelle osseuse seraient donc les deux grands producteurs de bilirubine.

Les expériences de Mann et Magath, dont l'intérêt est indéniable, ne comportent pas du tout les conclusions qu'on en a voulu tirer. Une première objection peut être faite, qui a été nettement formulée par Ric. Rich. Pour pouvoir extirper le foie, on fait au préalable une anasto-

mose entre la veine porte et la veine cave et on lie un des deux vaisseaux. On modifie donc le régime circulatoire des viscères, ce qui rend leur fonctionnement anormal.

En répétant les mêmes expériences, c'est-à-dire en extirpant le foie sur des Chiens, Fiessinger a constaté que, dans les 2 ou 3 heures qui suivent l'opération, la teneur en bilirubine n'augmente que de 6 à 10 milligrammes par litre. Or, si l'on injecte dans les veines la quantité de bile qui est normalement sécrétée en 2 heures, la proportion de bilirubine s'élève dans le sang à 16 et même à 47 milligrammes.

S'il existe une biligénie extra-hépatique, il faut reconnaître qu'elle est minime. On peut même se demander si le pigment qui se trouve en excès dans le sang, n'a pas été résorbé dans l'intestin.

Voici une objection plus grave.

Melchior, Rosenthal et Licht, Ric. Rich ont constaté que le pigment qui s'accumule dans le sang des Chiens hépatectomisés n'est pas du pigment biliaire. On le décèle par la diazo-réaction de Hijmanns van den Bergh, mais par la réaction retardée qui semble en rapport avec la présence d'hématoïdine et de porphyrine.

Dans une deuxième série d'expériences, Melchior, Rosenthal et Licht (1) opèrent sur le Chien suivant le procédé employé chez les Oiseaux par Naunyn et Minkowski. Ils étudient comparativement l'effet des substances hémolytiques, telles que la toluylène-diamine sur des Chiens normaux et sur des Chiens hépatectomisés. L'ictère se produit chez les premiers et fait complètement défaut chez les seconds : la teneur du sérum en bilirubine reste invariable et finit même par baisser. La troisième série de recherches consiste à extirper le foie chez des Chiens auxquels on a provoqué un ictère par la toluylène-diamine. Presque aussitôt la bilirubine diminue. Par exemple sur le Chien témoin la teneur en bilirubine, 14 heures après l'injection de 0,04, était de 5. Chez deux hépatectomisés elle était chez l'un de 4, chez l'autre de 12 ; 4 heures après l'opération elle était tombée à 5 et 2,8 alors que chez l'animal témoin elle continuait à s'élever et atteignait près de 10.

De ces résultats si précis les auteurs concluent qu'on peut appliquer aux Mammifères les conclusions auxquelles étaient parvenus Naunyn et Minkowski dans leurs expériences sur les Oiseaux. Le foie n'est pas seulement le principal organe formateur de la bile ; c'est le seul qui doive entrer en ligne de compte. Nous revenons ainsi à la conception qui fut longtemps classique. D'ailleurs Mann et ses collaborateurs ont modifié leur opinion première et ont reconnu le rôle du foie dans la formation de la bilirubine (2). Ils enlèvent, sur des Chiens, la rate et

(1) MELCHIOR, ROSENTHAL und LICHT. Untersuchungen am leberlosen Säugetier. *Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie*, 1925, Bd CVII, pp. 238-259 ; *Ibid.*, 1926, Bd CXV, pp. 138-179 ; Der ort der Gallenfarstoffbildung. *Klinische Wochenschrift*, 1926, n° 13.

(2) F. C. MANN, C. SHEARD, J. L. BOLLMANN and E. J. BOLDES. The liver on a site of bilirubin formation. *Am. Journal of Physiology*, 1926, t. LXXVII, pp. 219-224.

la vésicule biliaire ; ils lient le canal cholédoque, puis pratiquent une ligature temporaire de la veine cave inférieure au-dessus du confluent sushépatique. Dans ces conditions, le sang qui sort du foie contient plus de bilirubine qu'avant l'opération, tandis que la teneur en pigment reste normale dans le sang artériel et dans le sang de la veine porte.

Rich a constaté, comme Mc Nee et Prusik l'avaient déjà indiqué, que si l'on réduit la circulation à la tête et au thorax, la teneur en bilirubine n'augmente pas, même après injection d'hémoglobine. Si dans le cycle ainsi formé, on ajoute le foie, à l'exclusion des autres viscères abdominaux, la bilirubine augmente. Ainsi s'affirme de plus en plus le rôle prépondérant du foie dans l'élaboration du pigment biliaire.

En rapprochant les recherches faites sur les animaux et les observations recueillies sur l'Homme, on arrive à conclure que la production de la bilirubine doit être attribuée à la collaboration des cellules hépatiques et des cellules de Kupffer. Celles-ci se chargent constamment des grains hémoglobiques et des pigments qui ont été élaborés dans les autres parties de l'organisme aux dépens de l'hémoglobine ; puis elles les transforment en pigment biliaire, vraisemblablement en biliverdine. Le processus est le même qu'après injection de diverses matières colorantes : les cellules de Kupffer s'en emparent et les rejettent par la bile. Mais pour arriver dans les voies biliaires, matières colorantes et pigments traversent les cellules hépatiques : ils y subissent une réduction qui les amène à l'état de chromogènes incolores, et c'est dans les voies biliaires elles-mêmes que la couleur réapparaît.

Les recherches de Popper précisent par des études de pathologie expérimentale et d'anatomie pathologique les conclusions que nous venons de présenter. Chez les Lapins dont on a lié le cholédoque ou chez les hommes atteints d'ictère par rétention, les canalicules sont remplis d'un liquide riche en biliverdine, les cellules hépatiques contiennent un pigment jaune, vraisemblablement un pigment biliaire imparfait et les cellules de Kupffer renferment des blocs homogènes verts, dépourvus de fer. Quand on examine le foie d'individus ayant succombé à des ictères sans obstacle, deux cas se présentent : ou bien il y a accumulation abondante de pigment jaune dans les cellules : le pôle biliaire est lésé et l'excrétion par les canalicules ne se produit plus ou se produit mal ; ou bien et plus rarement les cellules hépatiques sont intactes ; mais les cellules de Kupffer, multipliées et hypertrophiées, sont gorgées de pigment jaune : dans ce cas il y a une lésion du pôle sanguin des cellules hépatiques.

Quand on provoque chez le Chien de l'ictère par injection de paratoluylènediamine, on voit, comme dans les cas d'ictère par rétention, les cellules de Kupffer remplies de blocs et de masses de coloration verte.

Ainsi dans les conditions pathologiques, qui exagèrent le fonctionnement normal, les cellules de Kupffer se remplissent de granulations jaunes, dépourvues de fer, ne verdissant pas sous l'influence du formol ou de l'alcool aiguisé d'acide chlorhydrique. C'est un pigment imparfait

qui, s'il passe dans le sang, sera uni à l'albumine et donnera une diazo-réaction retardée ; s'il passe dans les voies biliaires, il prendra les caractères du pigment normal.

Des observations très intéressantes ont été faites par Frola, à l'Institut dirigé par Pende. Au moyen d'une aiguille spéciale adaptée à une seringue, on prélève du parenchyme hépatique sur des Hommes nor-

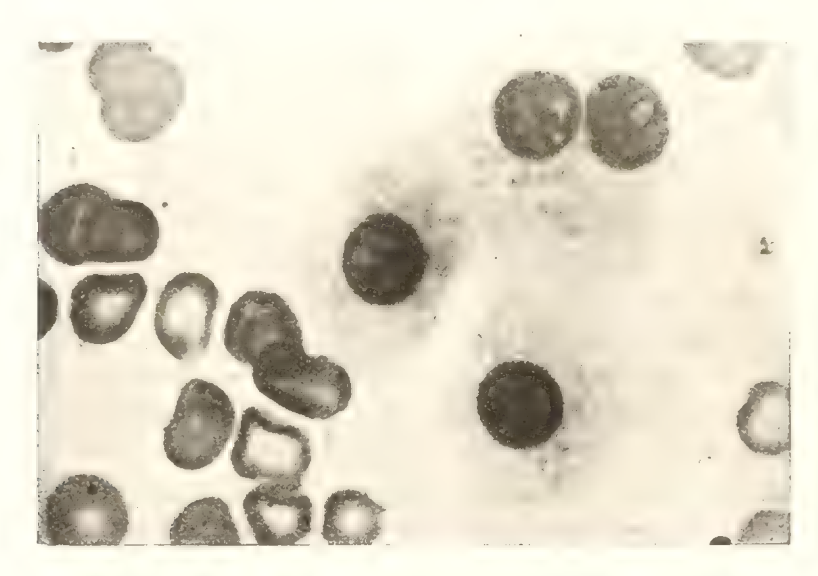


Fig. 5. — Foie humain normal : cellules avec granulations bilifères. Gr. × 1.300.

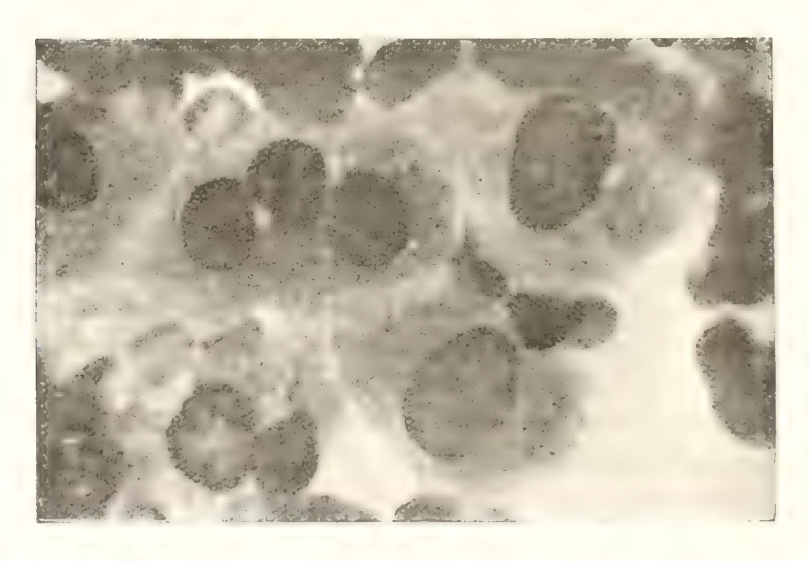


Fig. 6. — Foie de malade atteint d'ictère hémolytique. Gr. × 1.000.

maux ou malades. On étale rapidement le produit sur une lame, on le sèche et on le colore. On peut ainsi examiner les cellules hépatiques telles qu'elles se trouvent pendant la vie. On constate, dans ces conditions, que la cellule est une masse spongieuse, renfermant des granulations graisseuses et des granulations bilifères. Le pigment qui sort

des cellules de Kupffer et qui donne la réaction indirecte immédiate de van den Bergh, est arrêté par les granulations bilifères. Lié à un composé protéique, il s'accumule vers le canalicule biliaire par où il s'échappe. Dans le cas de rétention biliaire, l'aspect est différent. Le protoplasme cellulaire est infiltré de bilirubine, qui a été sécrétée, puis résorbée par la cellule. La comparaison des figures 5 et 6, empruntées au travail de Frola, met bien en évidence ces deux aspects différents, l'un normal, l'autre pathologique (1).

Les cellules de Kupffer ont un double rôle : elles fabriquent un pigment biliaire plus ou moins parfait aux dépens de l'hémoglobine ; elles arrêtent et modifient les pigments que les autres organes ont tirés du pigment sanguin.

En tête des organes qui collaborent avec le foie à la production du pigment biliaire, on cite toujours la rate.

Les globules rouges y sont détruits en abondance, comme l'avait constaté Kölliker dès 1847. Cette hémolyse porte sur les globules vieux et décrépits et s'étend même aux globules normaux. Pour bien étudier le processus il faut, comme l'a montré Florentin, examiner la rate des Batraciens et des Poissons ; on y peut suivre la destruction des globules et la production du nouveau pigment qui sera transporté vers le foie. Chez les Mammifères et chez l'Homme, l'hémolyse est beaucoup moins marquée et, par conséquent, beaucoup moins visible. Mais elle augmente dans les cas d'ictère hémolytique ; les cellules érythrophages sont plus nombreuses et plus actives, tandis que se produit une infiltration de fer, une sidérose consécutive à l'hémolyse.

Le pigment sanguin, dépouillé de fer, est transformé par la rate en un pigment nouveau, qu'on a voulu identifier au pigment biliaire. Quelques dosages, en tête desquels ceux d'Eppinger, tendent à faire admettre que le sang de la veine splénique contient plus de bilirubine que le sang artériel, mais ce résultat est encore douteux.

Pour admettre le rôle de la rate, on s'appuie sur des faits cliniques démontrant que la splénectomie fait rétrocéder ou disparaître certains ictères hémolytiques. C'est simplement peut-être en supprimant le principal foyer de l'hémolyse.

Aux expériences de Pearce établissant que les sérums hémolytiques provoquent de l'ictère chez les animaux intacts, tandis qu'ils n'en font pas apparaître chez les animaux splénectomisés, on peut opposer celles de Chabrol : opérant sur deux séries de six chiens, les uns normaux et les autres splénectomisés, on leur injecte dans les veines une solution isotonique d'hémoglobine : or l'excès de bilirubine éliminée par la bile qu'on recueille au moyen d'une fistule temporaire du cholédoque, est identique dans les deux séries. Le rôle de la rate se borne donc à four-

(1) E. Frola. *Il puntato epatico nella diagnosi delle malattie del fegato.* Roma, 1935 ; Étude clinique de l'état fonctionnel du foie par la ponction hépatique. *La Presse Médicale*, 27 juillet 1935, pp. 1198-1202.

nir au foie l'hémoglobine provenant des hématies ou un pigment jaune qui en dérive.

Y. Nishikawa et Takagi ont pratiqué sur des Rats la splénectomie, opération que ces animaux supportent mal : beaucoup succombent au bout de 3 semaines. On constate alors une forte dilatation des capillaires hépatiques, une abondante destruction des globules rouges dont témoigne le fort dépôt de pigment ferrugineux dans les cellules de Kupffer. Chez les animaux qui survivent, se développe dans le foie, de la dixième à la quinzième semaine après l'opération, un tissu analogue au tissu splénique. A partir de ce moment le rôle phagocytaire des cellules de Kupffer diminue. Le tissu néoformé remplace la rate.

La destruction des globules rouges et la transformation de l'hémoglobine en pigment jaune se produisent, avons-nous dit, dans les diverses parties du système réticulo-endothélial, et spécialement dans la moelle osseuse. Le rôle du poumon semble peu important, car de la bilirubine ne se produit pas quand on pratique la circulation réduite au système cœur-poumons. La moelle osseuse n'intervient guère dans les conditions normales ; le pigment sanguin qu'elle met en liberté étant aussitôt repris et contribuant à la formation des jeunes cellules. Après l'extirpation de la rate, son action serait très marquée ; d'après Mann, la moelle osseuse deviendrait le principal centre de l'hémolyse.

On a soutenu encore que du pigment biliaire peut se former à l'intérieur des vaisseaux, soit au contact des endothéliums vasculaires, soit par suite d'une hémolyse sanguine. A cette conception, développée par Whipple et Jones, on peut opposer quelques faits. En réduisant la circulation à la partie antérieure du corps, on n'obtient pas la transformation du pigment sanguin en pigment biliaire. D'après Oppenheimer, on ne trouve pas de bilirubine dans le sang hémolysé laissé pendant 6 heures dans les vaisseaux d'un membre isolé. Ces deux séries de recherches tendent à supprimer le rôle des endothéliums et, en même temps, le rôle des prétendus ferments qui agiraient dans le sang lui-même.

Les recherches de Rich et Bumstead ont porté sur du sang laqué qu'on conservait 7 jours tel quel ou après y avoir ajouté de la trypsine, ou de la trypsine et du glucose, ou après l'avoir ensemencé avec les bactéries de l'air ou avec des microbes hémolytiques (*Pneumococcus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*). Au bout de ce temps la réaction de van den Bergh fut négative. La réaction de Gmelin donna une coloration verte, mais une coloration atypique ; or toute hémoglobine vieillie donne cette fausse réaction de Gmelin.

Afin de préciser l'action du foie, on a cherché à déterminer ce qui se produit en dehors de l'organisme. Anthen, qui a inauguré ce genre de recherches, a constaté la formation d'un pigment, difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et la lessive de soude. C'est le *pigment hépatique*, différent du pigment

biliaire en ce qu'il ne donne pas la réaction de Gmelin. Cette transformation ne s'opère qu'en présence des glucides (Klein, Hoffmann), c'est-à-dire du glycogène ou du glucose ; les matières grasses sont absolument indifférentes. Pendant la transformation de l'hémoglobine, le glycogène, le glucose et l'albumine diminuent ou disparaissent. On a supposé qu'il s'agit d'une sorte de digestion cellulaire, d'un pouvoir inhérent à l'élément figuré. Mais le tissu hépatique, broyé et transformé en une bouillie dans laquelle le microscope ne révèle plus aucun élément figuré, continue à exercer son action et semble même agir plus énergiquement. Les modifications sont donc sous la dépendance d'une action chimique.

O. Weill opère sur un foie de Chien, préalablement lavé. Il met la pulpe hépatique en contact avec une solution d'hémoglobine. Au bout de quelques jours, il trouve dans la masse pulpeuse du foie un pigment lipoïdique, le lipochrome, soluble dans le chloroforme, qui semble identique au pigment chloroformique de Dastre et Floresco; de la partie liquide il a pu isoler un pigment ferrugineux, soluble dans l'eau, qu'il désigne sous le nom de sidérochrome. En prolongeant l'expérience, il aurait obtenu du pigment biliaire et même de l'urobiline. On obtiendrait également du pigment biliaire en faisant pendant 1 heure une circulation artificielle à travers la rate (Ernst et Szappanyos).

Une dernière méthode expérimentale consiste à étudier le fonctionnement des cellules, en en faisant des greffes, ou en les cultivant en dehors de l'organisme.

Carnot a eu recours au premier procédé et a constaté que des greffes intrapéritonéales de tissu hépatique se chargent de pigment biliaire.

Rich a fait des cultures artificielles de tissu mésodermique. En ajoutant des globules rouges, il a vu que ceux-ci sont saisis par les cellules en voie de développement. Dans leur intérieur apparaît du pigment biliaire, en même temps que se dépose un résidu ferrugineux.

Malgré quelques contradictions et quelques résultats discutables, il semble bien établi aujourd'hui que des pigments précurseurs du pigment biliaire et, comme lui, dépourvus de fer, peuvent se produire dans les diverses parties du système réticulo-endothélial, y compris les cellules de Kupffer. Adoptant le schéma proposé par Florentin (1), on peut admettre dans l'élaboration de la bilirubine quatre étapes successives :

Ire étape. — Les cellules du tissu réticulo-endothélial et surtout les cellules de la rate agissent sur l'hémoglobine et la transforment en une série de pigments, pourvus ou dépourvus de fer ; peut-être même se produit-il une petite quantité de biliverdine qui sera reprise par les

(1) FLORENTIN. Recherches expérimentales sur la biligénie pigmentaire normale et pathologique. *Thèse de Nancy*, juillet 1924.

cellules hépatiques. Les autres pigments sont arrêtés par les cellules de Kupffer ;

2e étape. — Les cellules de Kupffer, aux dépens des pigments précédents et aux dépens de l'hémoglobine, fabriquent de la biliverdine ;

3e étape. — La biliverdine arrive dans les cellules hépatiques qui, par réduction, la transforment en un chromogène incolore ;

4e étape. — Le chromogène s'oxyde dans les canalicules biliaires pour former le pigment définitif, biliverdine ou bilirubine, suivant les espèces animales.

La biliverdine semble être le produit primitif de la décomposition de l'hématine. Elle se transforme en bilirubine sous l'influence des substances possédant un pouvoir réducteur, glucose, lactates, citrates, formiates, aldéhydes qui sont des donneurs d'hydrogène en présence des enzymes hépatiques (Lemberg et Wyndham).

Pour apprécier l'influence des différents éléments qui collaborent à la formation du pigment biliaire, Lepehne a eu recours à la méthode du blocage. Il injecte aux animaux du collargol qui est saisi par les cellules du tissu réticulo-endothélial, y compris les cellules de Kupffer. Leur fonctionnement se trouve ainsi diminué ou supprimé. Dans ces conditions, la para-toluylène-diamine ne provoque que de très légers ictères ; chez l'Oiseau, la formation du pigment biliaire n'est plus possible.

Rich critique ces expériences : les résultats en sont inconstants, car la méthode est infidèle. On n'arrive jamais à bloquer complètement les cellules du système réticulo-endothélial et leur surcharge en collargol ne prouve pas que leur fonctionnement soit aboli. Les expériences de Lepehne n'en sont pas moins intéressantes, parce qu'elles permettent de supposer que, dans les ictères anciens, un blocage analogue peut se produire, au moins chez certaines espèces animales. Voilà pourquoi, après ligature expérimentale du canal cholédoque, on voit à la longue l'ictère diminuer et même disparaître.

Tous ces faits nous éloignent des conceptions simplistes de quelques pathologistes qui ont proposé d'admettre deux grandes variétés d'ictère et de décrire un ictère hépatogène, lié à la rétention du pigment consécutivement à une obstruction du canal cholédoque ; et un ictère anhépatogène, dû à la transformation de l'hémoglobine en dehors du foie. Cette division, qui laisse de côté l'intervention du foie dans l'élaboration du pigment biliaire, ne semble pas cadrer avec les données physiologiques. Bien qu'il n'en ait pas le monopole, le foie est le principal formateur de bilirubine. Les expériences de Makino conduisent à admettre que la plus grande partie du pigment est élaborée par le foie dans les conditions normales, les autres cellules du système réticulo-endothélial n'en produiraient qu'un cinquième. Quand le foie est insuffisant, quand il est lésé ou quand il a été extirpé expérimentalement, des fonctions vicariantes se développent et le rôle des autres organes, de la rate et de la moelle des os, augmente considérablement.

Si nous rappelons que la transformation de l'hémoglobine en bilirubine se fait rapidement dans le foie et qu'elle exige plusieurs jours pour se produire, si elle se produit, dans les autres tissus, nous conclurons que la glande hépatique ne peut être considérée comme un simple filtre.

Toutes les tentatives qui ont été faites pour obtenir un ferment capable de transformer l'hémoglobine en pigment biliaire n'ont donné jusqu'ici que des résultats négatifs (1).

Le foie intervient encore pour régler la teneur du sang en bilirubine. Si ce pigment se trouve en excès, une élimination supplémentaire se produit. Mais en aucun cas, la proportion ne tombe au-dessous du taux normal. Ce fait conduit à supposer que l'excrétion de la bilirubine est réglée, comme celle des autres substances constituantes du sang, par un seuil. Il faut que le seuil soit dépassé pour que l'excrétion supplémentaire se produise.

Les dérivés de la bilirubine, hydrobilirubine et hématoporphyrine, qui prennent naissance dans l'intestin, sont résorbés par la veine porte et arrêtés par le foie. Ils passeront dans l'urine en cas d'insuffisance hépatique. Nous trouvons ici un nouvel exemple de la collaboration du foie et du rein. Quand la barrière hépatique est insuffisante, l'élimination se fait par la voie rénale et l'urine emporte au dehors le pigment normal ou ses dérivés, bilirubine, urobiline, hématoporphyrine. Mais les glandes ne sont pas de simples filtres, leur action est plus complexe ; dans un grand nombre d'ictères, le pigment du sang est de la biliverdine ; le pigment de l'urine est au contraire de la bilirubine. La transformation s'est produite dans le rein qui a exercé ainsi son pouvoir réducteur.

Le rein est encore capable de rompre les complexes formés par le pigment biliaire avec les albumines du sang ; il met la bilirubine en liberté et l'élimine par l'urine.

TRANSFORMATION DES PIGMENTS BILIAIRES DANS L'INTESTIN : PORPHYRINES ET UROBILINE

Les pigments biliaires subissent dans l'intestin une série de transformations qui aboutissent à la production de corps nouveaux, porphyrine et stercobiline ou urobiline.

Les *porphyrines* qui se rattachent à la porphine, sont des substances d'un rouge violacé, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau, solubles dans les liquides alcalins ou acides. La solution acide donne au

(1) On trouvera un excellent exposé des travaux sur l'origine et la formation du pigment biliaire avec une bibliographie détaillée dans l'article de A. R. Rich : The formation of bile pigment. *Physiological Reviews*, 1925, t. V, pp. 182-224.

spectroscope deux bandes d'absorption, une à gauche de D, l'autre, plus foncée, entre D et E. La solution alcaline donne quatre bandes. Ces porphyrines sont des corps fluorescents qui exercent une action toxique sous l'influence de la lumière.

On a divisé les porphyrines naturelles en trois groupes :

1° La *coproporphyrine*, qui se trouve dans le méconium, dans la bile, dans les fèces et dans l'urine ; elle augmente sous l'influence de l'intoxication saturnine.

2° L'*uroporphyrine*, qui est surtout abondante dans les empoisonnements par le sulfonal et le trional ; on en décèle alors dans l'urine et même dans la bile (Fabre et Simonnet).

3° La *porphyrine chloroformo-soluble* qui se trouve dans les matières, surtout en cas d'alimentation carnée.

Dans les conditions normales, les porphyrines sont partiellement résorbées dans l'intestin et amenées au foie qui les arrête et les transforme. Des traces s'en échappent qui sont éliminées par le rein. La proportion en est faible : l'urine n'en contient que 0 mgr. 5 par litre. On en trouve 2 milligrammes dans 100 grammes de matières fécales fraîches.

Quelques observations cliniques, d'ailleurs peu nombreuses, ont démontré l'existence d'une porphyrinurie pathologique qu'on a pu reproduire expérimentalement. Elles s'observe dans les conditions les plus diverses : affections hépatiques ; sécrétion exagérée de pigment biliaire ; empoisonnement par le sulfonal, le trional, le phosphore ; à la suite d'hémorragies.

Franke et Fikentscher ont montré que la porphyrinurie augmente quand le fonctionnement hépatique est troublé, même légèrement, ou quand il est exagéré. Il est très important, pour apprécier la valeur de la porphyrinurie, de mettre le sujet à un régime bien déterminé, car le régime influence considérablement le taux d'élimination des porphyrines. Une augmentation notable se produit quand augmente le travail post-prandial du foie, par exemple après un repas riche en graisses. L'étude de la porphyrinurie fournit donc des indications sur la digestibilité des aliments (1).

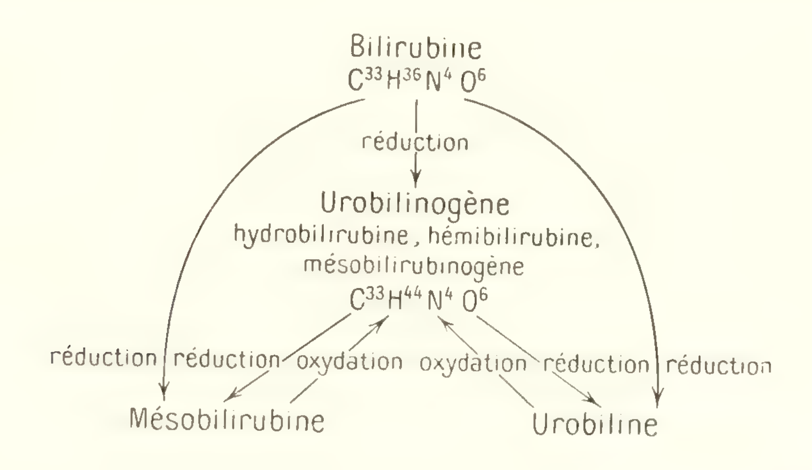
L'intoxication alcoolique aiguë, par les troubles hépatiques qu'elle provoque, détermine souvent de la porphyrinurie, comme Franke et Fikentscher l'avaient observé. T. Brugsch a recherché ce qui se passe dans l'alcoolisme chronique : il a constaté que le rein rejette par jour de 0,5 à 1 et même 2 milligrammes de porphyrine ; par contre, l'analyse des fèces ne montre pas une augmentation notable de la coproporphyrine. L'urine contient encore, chez ces malades, une assez forte proportion d'urobiline.

Plus intéressante est l'étude de l'urobilinurie.

(1) K. FRANKE und R. FIKENTSCHER. Die Bedeutung der quantitaven Porphyrinbestimmung mit der Luminezensmessung für die Prüfung der Leberfunktion und für Ernährungsfragen. *Münchener med. Wochenschrift*, 1935, t. LXXXII, p. 171.

L'*urobiline* fut découverte en 1868 par Jaffé qui donna pour origine à ce corps un chromogène, dénommé plus tard *urobilinogène* (Disqué, 1878). L'urobilinogène est identique à un corps que Hans Fischer a obtenu par une réduction ménagée de la bilirubine en présence de l'amalgame de sodium et qu'il dénomma hémibilirubine. Nous en avons déjà indiqué la constitution (p. 76-78) ; c'est le même corps qui a reçu de Maly le nom d'*hydrobilirubine*. Si nous partons de l'urobiline, nous pouvons par réduction obtenir l'urobilinogène. Mais si l'on oxyde celui-ci, on arrive, comme l'a montré Fischer, à un produit différent, c'est-à-dire à une poudre jaune, qui n'a pas la même bande d'absorption et ne donne pas de fluorescence avec les sels de zinc. Ce produit, la *mésobilirubine*, est un corps bien défini, tandis que, d'après Fischer, l'urobiline, provenant de l'urobilinogène, est un corps complexe, mal défini, qui résulte de polymérisations et condensations en connexion avec une réduction.

Voici un tableau qui rend compte de ces diverses transformations, dont l'étude se trouve compliquée par les nombreux synonymes qui ont été employés :



L'urobiline est une poudre d'un brun-rouge, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, les acides acétique et sulfurique. Elle se comporte comme un acide faible et donne des composés alcalins que précipitent les sels de zinc, de plomb et de cuivre. Les solutions d'urobiline additionnées d'un sel de zinc deviennent fluorescentes.

Le spectre de l'urobiline est caractéristique. En solution acide, dans l'urine par exemple, elle donne une bande d'absorption très nette dans la partie droite du vert entre les lignes *b* et F ; la bande s'affaiblit quand on ajoute de l'ammoniac ; elle se rétablit et recule vers la gauche par l'addition d'un sel de zinc.

Cinq théories ont été émises sur l'origine de l'urobiline et ont été invoquées, surtout pour expliquer les cas pathologiques. On a admis :

1° une origine intestinale ; la bilirubine serait transformée en urobiline et urobilinogène par les Bactéries de l'intestin ;

2° une origine hépatique : l'urobiline serait le pigment du foie malade ;

3° une origine rénale : l'urobiline prendrait naissance dans le rein aux dépens de la bilirubine et serait la conséquence de la cholémie ;

4° une origine tissulaire : la transformation se ferait dans la plupart des tissus, aux dépens de la bilirubine et même de l'hémoglobine ;

5° une origine sanguine, qui fut surtout destinée à expliquer l'urobilinurie consécutive aux épanchements sanguins.

Aujourd'hui, à la suite des travaux de P. Rous, Mc Master, Elmann, Brown, Adler, H. Fischer, Watson, Heilmeyer, Royer, la plupart des physiologistes admettent que l'urobiline provient d'une réduction opérée sur la bilirubine par les Bactéries intestinales et spécialement par les Bacilles en baguette de tambour. La plus grande partie de l'urobiline ainsi formée est éliminée avec les fèces, qui en rejettent de 120 à 180 milligrammes en 24 heures (Watson, Royer, Heilmeyer). Le reste passe dans le sang de la veine porte et est arrêtée par le foie, qui en rejette une petite quantité par la bile. Ainsi, à la théorie intestinale, a été substituée la théorie entéro-hépatique.

Le rôle des Bactéries est mis en évidence par l'examen du contenu intestinal. C'est dans le gros intestin, où les microbes pullulent, que l'urobiline apparaît. La même transformation a été observée, en dehors de l'organisme, en cultivant des microbes intestinaux dans des milieux additionnés de bilirubine. Elman et Mc Master (1) ont observé une formation d'urobiline chez des Chiens dont les voies biliaires avaient été infectées par des Bactéries prélevées dans les matières fécales.

Le méconium du nouveau-né contient une assez forte proportion de bilirubine ; mais, étant parfaitement stérile, il ne renferme pas d'urobiline. Les organes et surtout le foie en contiennent une assez forte proportion. Cette urobiline, comme l'avait déjà indiqué Winternitz, vient de la mère. Marcel Royer (2), opérant sur une Chienne, pendant la mise bas, lui injecte de l'urobiline dans les veines ; il constate que la quantité d'urobiline contenue dans le foie des fœtus est beaucoup plus considérable après qu'avant l'injection. Ainsi est bien établie l'origine maternelle de l'urobiline fœtale ; le passage se fait facilement à travers le placenta.

L'origine biliaire de l'urobiline a été démontrée par de nombreuses expériences. Elman et Mc Master ont donné une excellente méthode pour assurer l'écoulement de toute la bile en dehors de l'organisme. Dans ces conditions, il ne se produit plus d'urobiline. Si alors on introduit du sang dans l'intestin ou si l'on fait un hématome, on

(1) R. Elman and Mc Master. Studies on urobilin physiology and pathology. *Journal of exp. Medicin.*, 1925, t. XLI, pp. 503 et 513 ; t. XLII, pp. 99 et 619.

(2) Les travaux de Marcel Royer sont exposés dans une monographie : *L'urobiline à l'état normal et pathologique*, Paris, Masson, 1930 (avec bibliographie) et dans une série de notes insérées aux *C. R. de la Soc. de Biologie*, à partir de 1929.

n'observe aucune production d'urobiline, ce qui ruine la théorie hématogène des cliniciens. Leurs résultats s'expliquent fort simplement par la grande diffusibilité de l'urobiline.

Les altérations du foie et les poisons hémolytiques ne provoquent pas non plus l'urobilinurie, malgré l'augmentation du pigment contenu dans la bile. Mais si l'on introduit de la bile dans l'intestin, l'urobilinurie apparaît.

La ligature du canal cholédoque provoque le développement d'un ictère : l'urobilinurie se produit au bout de quelque temps, parce qu'une excrétion vicariante de pigment se fait par la muqueuse intestinale.

Ayant pris naissance dans l'intestin, l'urobiline pénètre dans le système chylifère et dans le système de la veine porte (Blankenhorn). La presque totalité est arrêtée par le foie, mais une petite partie, ayant échappé à son action ou ayant pénétré par les chylifères, diffuse dans les divers organes (Royer) ou s'élimine par le rein. Il existe en effet une urobilinurie physiologique qui varie de 0,2 à 3 milligrammes par jour. Ce résultat implique la présence d'urobiline dans le sang ; mais les procédés utilisés ne sont pas assez sensibles, car ils n'ont donné que des résultats négatifs, sauf chez le Chat (Royer).

Marcel Royer a bien mis en évidence l'action du foie, en injectant par minute 1 milligramme d'urobiline dans un rameau de la veine porte et en faisant des dosages comparatifs sur des échantillons de sang prélevés dans la veine porte et dans les veines sushépatiques. Il trouve au bout de 5 minutes, pour 1 litre de plasma, 64 milligrammes avant l'entrée dans le foie et, à la sortie, 31 milligrammes.

Si l'injection est faite dans les veines périphériques, l'urobiline disparaît rapidement ; il n'y en a plus trace dans le sang au bout d'une heure. Une accumulation se produit dans le foie et les muscles ; mais, au bout de 3 heures, le foie a rejeté ou transformé l'excès d'urobiline ; les muscles s'en débarrassent lentement : aussi l'urobilinurie persiste-t-elle pendant plusieurs jours.

Il est difficile de dire ce que l'urobiline devient dans le foie ; une partie est éliminée par la bile : en opérant sur l'Homme et en recueillant la bile par tubage du duodénum, Mariano Castex a trouvé dans la portion A de 0,3 à 3 milligrammes 0/00. La plus grande partie de l'urobiline est transformée dans le foie. Brugsch et Retzloff admettent une reconstitution de la bilirubine, mais le fait n'a pas été confirmé.

L'urobilinurie physiologique subit des variations horaires qu'on a mises sur le compte de l'alimentation, mais qui relèveraient, d'après Forsgren, du rythme fonctionnel hépatique : pendant la phase assimilatrice, l'eau et l'urobiline s'accumulent dans le foie, pour en être rejetées pendant la phase sécrétoire.

Beaucoup d'auteurs admettent une urobilinurie post-prandiale (Grimm), qui serait parallèle à l'hyperbilirubinémie (Salen) ou serait en rapport avec l'arrivée de la bile dans l'intestin (Bang). D'après

Adler (1), les aliments azotés auraient la plus grande influence et les glucides seraient ceux qui en auraient le moins. On a été ainsi conduit à se demander si les régimes cétogènes ne seraient pas aussi urobilinigènes. Ce fut l'opinion de Bang ; mais elle n'a pas été confirmée par les recherches très précises d'Akerren. Au contraire, l'administration d'une forte dose de bicarbonate de soude, 10 grammes pendant plusieurs jours de suite, produit une abondante urobilinurie (Bang, Akerren), peut-être par suite des troubles hépatiques consécutifs à cette alcalose (Bang).

Le rapprochement, plus ou moins justifié, entre les conditions qui produisent l'acétonurie et celles qui interviennent dans le développement de l'urobilinurie, ressort des observations faites sur le jeûne. Hildebrandt, le premier, constata chez un jeûneur professionnel, après 18 jours sans alimentation, une forte acétonurie et une forte urobilinurie. Déjà, après 10 ou 12 heures de jeûne, l'urobilinurie augmente (Adler, Bang). Les mêmes constatations ont été faites par Naunyn sur l'Homme, le Chien et le Chat.

A côté de l'urobilinurie physiologique, qui ne peut être décelée que par des méthodes sensibles, il existe des urobilinuries pathologiques, qu'on peut diviser en deux groupes : les unes sont dues à une diminution du pouvoir urobilinopexique du foie, c'est-à-dire à une insuffisance fonctionnelle de la glande ; les autres s'expliquent par une formation exagérée de bilirubine et relèvent d'une insuffisance hépatique relative.

L'expérience et l'observation clinique établissent que le pouvoir d'arrêt du foie diminue dans de nombreuses conditions pathologiques. Chez les Chiens qui ont ingéré pendant un certain temps de fortes doses d'alcool éthylique ou d'alcool amylique, chez ceux qui sont intoxiqués par le phosphore ou le chloroforme, le foie devient incapable d'arrêter l'urobiline qui prend naissance dans l'intestin, et qui est absorbée par la veine porte ; aussi passe-t-elle en abondance dans la bile et dans les urines. Ces faits expliquent le mécanisme de l'urobilinurie qu'on observe dans les cirrhoses, ainsi qu'au cours des maladies, des infections et des intoxications, à détermination hépatique. Landsberg et Falta, Hogler et Knobloch, ont proposé d'étudier le fonctionnement du foie en évaluant l'urobilinurie consécutive à l'ingestion de bile sèche. Retzlaff, Lepehne, dénient toute valeur à cette méthode. Mieux vaut, en effet, établir le quotient d'Adler et Sachs, c'est-à-dire la relation entre l'urobiline fécale et l'urobiline urinaire. Le quotient est élevé quand le foie fonctionne normalement ; il s'abaisse en cas d'insuffisance hépatique.

L'urobilinurie consécutive à la production exagérée de bilirubine est

(1) A. ADLER und M. SACHS, Ueber Urobilin. III. Die Urobilinausscheidung in Stuhl und Harn bei verschiedenartiger, einseitiger Ernährung. *Zeitschrift f. d. gesammte exp. Med.*, 1923, t. XXI, p. 398.

simplement un trouble dépendant d'une polycholie ou d'une hémolyse intense : c'est assez dire qu'on l'observe dans les cas d'ictère hémolytique ou d'anémie pernicieuse ainsi qu'après la transfusion ou en cas d'hémorragie interne.

ACIDES ET SELS BILIAIRES

On trouve dans la bile deux acides organiques, les acides *glycocholique* et *taurocholique*. Ces deux corps chauffés en présence des acides ou des alcalis, se dédoublent, donnant de l'acide cholalique et du glycocolle ou de la taurine. Les réactions sont identiques dans les deux cas :

$$\underset{\text{acide glycocholique}}{C^{26}H^{43}NO^{6}} + H^{2}O = \underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^{5}} + \underset{\text{glycocolle}}{C^{2}H^{5}NO^{2}}$$

$$\underset{\text{acide taurocholique}}{C^{26}H^{45}NSO^{7}} + H^{2}O = \underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^{5}} + \underset{\text{taurine}}{C^{2}H^{7}NSO^{3}}$$

Les acides tauro et glycocholiques se trouvent à l'état de sels de sodium et, chez les Poissons de mer, à l'état de sels de potassium ; chez les Tortues, qu'elles vivent dans l'eau salée ou l'eau douce, ce sont aussi des sels de potassium.

L'*acide cholalique* ou *acide cholique* est un acide monobasique, qui renferme trois fonctions alcool secondaire CHOH. A côté de lui, on trouve dans la bile humaine, mais en petite quantité, deux autres acides : l'*acide choléique*, $C^{24}H^{40}O^{4}$ et l'*acide fellique*, $C^{23}H^{40}O^{4}$. L'acide choléique est un isomère de l'*acide désoxycholique* qu'on obtient par réduction de l'acide cholalique. Il est surtout abondant dans la bile de Bœuf. Dans la bile des animaux on trouve quelques autres acides : *acide hyocholalique*, $C^{25}H^{40}O^{4}$, chez le Porc ; *acide chénocholalique*, $C^{27}H^{44}O^{4}$, chez l'Oie ; *acide oursocholéique*, $C^{18}H^{28}O^{4}$, chez l'Ours blanc. La bile du Crapaud contient un acide spécial, *acide trioxybufostérocholéique*, $C^{28}H^{46}O^{5}$ (Schimizu et Oda) ; celle des Serpents (*Crotalus terrificus* et *Bothrops alternata*) ne renferme que de l'acide cholique (Delofen). Tous ces acides se combinent de la même façon avec le glycocolle et la taurine.

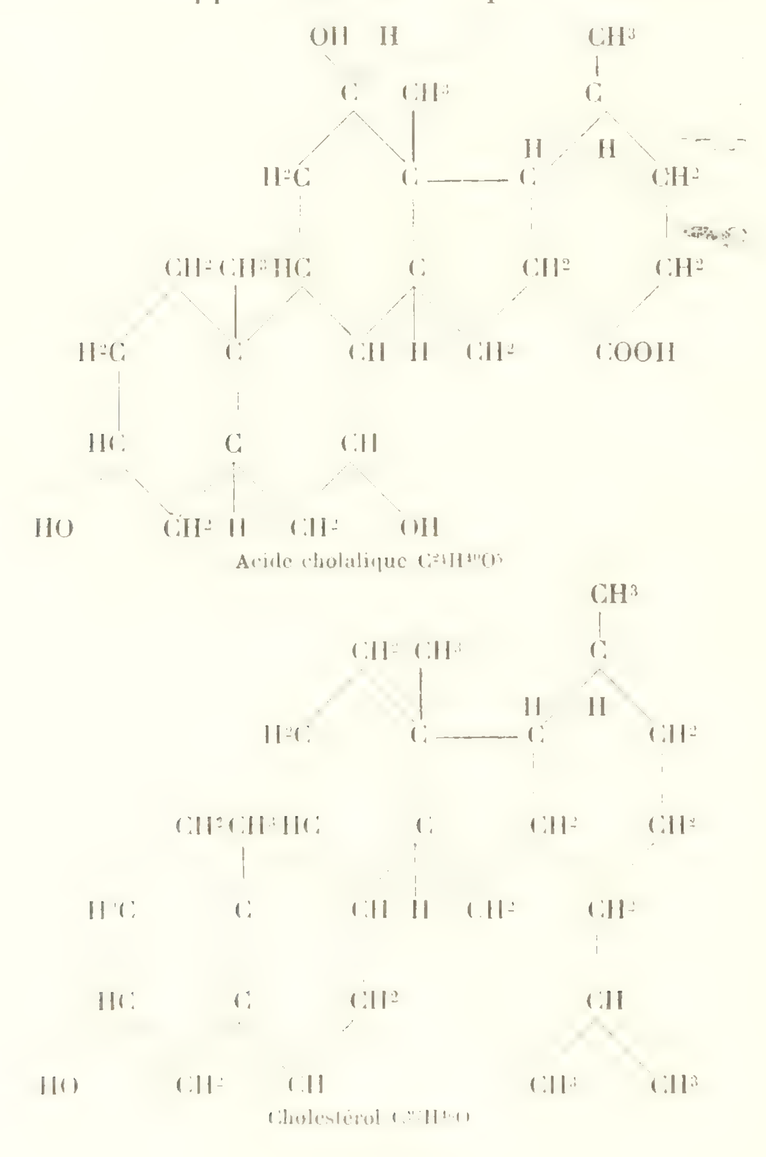
Signalons encore l'*acide lithofellique*, $C^{20}H^{36}O^{4}$, qui forme souvent, chez les Ruminants, des calculs que l'on trouve dans la panse ou dans les intestins ; c'est lui qui constitue avec l'*acide litholitique*, $C^{30}H^{52}O^{6}$, la plus grande partie des bezoards orientaux.

L'acide cholalique, acide anthropocholalique de Bayer, subit dans le gros intestin une réduction qui donne naissance à de l'*acide choloïdinique*, $C^{24}H^{38}O^{4}$, et finalement à de la *dyslysine*, $C^{24}H^{36}O^{3}$, sorte de résine insoluble dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans l'éther.

A l'acide cholalique on rattache actuellement 61 dérivés. Nous avons indiqué les principaux dans le tableau ci-dessous en les divisant en deux groupes, suivant qu'ils procèdent de l'acide cholique ou de l'acide choléique.

Acide	cholique	$C^{24}H^{40}O^{5}$	Acide choléique	$C^{24}H^{40}O^{4}$
»	déhydrocholique	$C^{24}H^{34}O^{5}$	» déhydrocholéique	$C^{24}H^{34}O^{4}$
»	bilianique	$C^{24}H^{34}O^{8}$	» choleinique	$C^{24}H^{34}O^{7}$
»	cilianique	$C^{20}H^{28}O^{8}$		
»	désoxycholique	$C^{24}H^{40}O^{4}$		
»	lithocholique	$C^{24}H^{40}O^{3}$		
»	cholanique	$C^{24}H^{40}O^{2}$		

Dans la bile de certains Plagiostomes, surtout des Requins, on trouve des acides biliaires particuliers, esters sulfuriques de stérols spéciaux, les *scymnols* (Hammarsten). Cette constatation est d'autant plus intéressante que l'acide cholalique, par sa constitution chimique, se rattache à un stérol, le cholestérol. C'est ce qu'on saisira facilement en comparant les formules développées des deux corps :



Acide cholalique $C^{24}H^{40}O^{5}$

Cholestérol $C^{27}H^{46}O$

Les relations qui existent entre le cholestérol et les acides biliaires ont été entrevues il y a une soixantaine d'années. En oxydant le cholestérol, Redtenbacher obtint un acide, l'*acide cholestérinique*, ayant pour formule $C^{12}H^{16}O^{7}$. En 1878, Tappeiner retrouva le même corps en oxydant l'acide cholique. Ainsi entre le cholestérol et l'acide cholique était établie une indéniable parenté. Mais on ne tira aucune conclusion de cette constatation et il faut arriver aux travaux modernes en tête desquels ceux de Windaus et de Wieland pour voir la question prendre une ampleur inattendue et aboutir à des résultats extrêmement intéressants.

Prenons comme points de départ le cholestérol et le coprostérol, produit dans l'intestin sous l'influence des Bactéries, par réduction et isomération.

Par réduction du cholestérol ou du coprostérol, on obtient deux hydrocarbures isomères, qui n'ont pas de double liaison : ce sont le cholestane et le pseudo-cholestane, qui ne diffèrent que par la position de l'atome H relié à un des carbones (carbone 5) :

H
H^2C C CH^2
CH^2 CH^2

Cholestane

H^2C C CH^2
CH^2 CH^2
H

Pseudo-cholestane

En oxydant ces deux corps par l'anhydride chromique, Windaus a obtenu deux isomères, dénommés *acides cholaniques*, ayant pour formule $C^{24}H^{40}O^{2}$. Il se produit en même temps de l'acétone :

$$C^{27}H^{48} + 2O^{2} = C^{24}H^{40}O^{2} + CO(CH^{3})^{2} + H^{2}O$$

Cholestane — Ac. cholanique — Acétone

Ces acides ne rentrent pas dans le groupe des acides biliaires, mais l'un d'eux peut être obtenu en partant de l'acile cholalique et de quelques autres acides qui lui sont apparentés. Or l'acide provenant du cholestane est analogue, mais il n'est pas identique à l'acide cholanique, d'origine biliaire. Au contraire, l'identité est parfaite quand on opère sur le pseudo-cholestane. Ce résultat permet de fixer la structure de l'acide cholanique, en même temps qu'il achève d'établir la filiation du cholestérol et des acides biliaires.

Si l'on a obtenu l'acide cholanique par réduction des acides biliaires, on n'est pas encore parvenu à faire la transformation inverse. Malgré cette lacune, on peut admettre que l'oxydation de l'acide cholanique y introduit une, deux ou trois fonctions alcool. On arrive ainsi aux trois acides suivants : l'acide oxy-cholanique ou acide lithocholique, $C^{24}H^{40}O^{3}$, retiré par Fischer d'un calcul biliaire ; l'acide di-oxy-cholanique ou acide désoxycholique, $C^{24}H^{40}O^{4}$, trouvé par Mylius dans la bile de Bœuf et capable, comme l'acide cholalique, de former des combinaisons

avec le glycocolle et la taurine ; enfin, l'acide tri-oxy-cholanique, acide cholalique ou cholique, $C^{24}H^{40}O^5$, le plus important de tous, qui fut isolé par Strecker.

Le tableau ci-contre donnera une idée de toutes ces transformations.

Dans la bile de l'Homme et des animaux, l'acide cholalique et les différents acides qui lui sont apparentés sont, avons-nous dit, combinés avec le glycocolle ou avec la taurine pour former les acides glycocholique et taurocholique. Mazza et Stolfi ont décelé dans le foie un ferment capable d'hydrolyser les acides glyco- et taurocholiques et aussi de catalyser la synthèse de l'acide cholique et du glycocolle pour donner de l'acide glycocholique (1).

L'acide glycocholique, le plus abondant chez l'Homme et chez les Herbivores, se présente sous l'aspect d'aiguilles soyeuses, solubles dans 330 parties d'eau à 20°, très solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Son pouvoir rotatoire est : $[\alpha] = +27°6$.

Le glycocolle ou acide amino-acétique est abondamment répandu dans l'organisme où il prend naissance avec la plus grande facilité. Par sa fonction basique, il se combine avec l'acide cholalique, pour donner l'acide glycocholique, $C^{26}H^{43}NO^6$:

$$\underset{\text{Acide cholalique}}{C^{23}H^{39}O^3 - COOH} + \underset{\text{Glycocolle}}{NH^2 - CH^2 - COOH}$$

$$= \underset{\text{Acide glycocholique}}{C^{23}H^{39}O^3 - CO - NH - CH^2 - COOH} + H^2O$$

L'acide taurocholique, $C^{26}H^{45}NSO^7$, représente, d'après Hammarsten, 13,1 o/o des acides biliaires, chez l'Homme ; mais, les variations individuelles sont nombreuses, et, dans quelques cas, cet acide peut faire défaut (Jacobson). C'est, au contraire, le plus important chez les Carnassiers ; c'est le seul qu'on trouve dans la bile du Chien. Sa formation est en rapport avec l'alimentation carnée, qui fournit le soufre entrant dans la molécule.

Il se présente sous forme de fines aiguilles déliquescentes, solubles dans l'alcool et dans l'eau. Son pouvoir rotatoire semble varier suivant l'animal dont il provient. C'est ainsi qu'il est dextrogyre chez le Bœuf $[\alpha]_D = +24,5$; lévogyre chez le Chien $[\alpha]j = -25$.

La taurine, qui forme l'acide taurocholique par sa combinaison avec l'acide cholalique, dérive de la cystéine, provenant elle-même de la cystine ou acide diaminodithiodilactique, les seuls acides aminés de l'économie qui contiennent du soufre. Friedmann a réussi à transformer la cystéine en taurine. A un Chien, porteur d'une fistule biliaire, Bergmann fait avaler de la cystine, la quantité de taurine n'augmente pas, mais elle s'élève s'il donne en même temps du cholate de soude. En opérant sur le Lapin, Wohlgemuth a reconnu que l'introduction de

(1) P. Mazza e G. Stolfi. Idrolisi e sintesi degli acidi biliari coniugati. *Archivio di Science biologiche*, 1932, t. XVII, pp. 434-446.

Réduction et isomérisation →

Cholestérol
$C^{27}H^{46}O$

Coprostérol
$C^{27}H^{48}O$

Réduction et isomérisation ↘ ↙ Réduction

Pseudo-cholestane
$C^{27}H^{48}$

Oxydation ↓

Acide cholanique
$C^{24}H^{40}O^2$

Réduction ↗ ↑ Réduction ↖ Réduction

Acide lithocholique
$C^{24}H^{40}O^3$

Acide desoxycholique
$C^{24}H^{40}O^4$

Acide cholalique
$C^{24}H^{40}O^5$

la cystine amène l'accumulation du soufre dans le foie et une élimination plus abondante de cette substance par la bile.

C'est dans l'alimentation que l'organisme trouve les éléments nécessaires à la formation des sels biliaires. Un repas riche en viande augmente, chez le Chien, la teneur de la bile en taurocholate. Le jeûne diminue l'élimination de l'acide cholalique, en même temps qu'il abaisse l'élimination de l'azote par l'urine. La reprise de l'alimentation azotée n'amène pas aussitôt le retour à la normale. Il faut que l'organisme comble au préalable ses déficits.

La réaction qui donne naissance à l'acide taurocholique est semblable à celle que nous avons indiquée pour l'acide glycocholique et, comme celle-ci, se produit sous l'influence d'un ferment dont l'action est réversible (Mazza et Stoffi). Elle peut s'écrire :

$$\underset{\text{(Ac. cholalique)}}{C^{23}H^{39}O^{3} - COOH} + \underset{\text{Taurine}}{NH^{2} - CH^{2} - CH^{2} - SO^{2} - OH}$$

$$= \underset{\text{Acide taurocholique}}{C^{23}H^{39}O^{3} - CO - NH - CH^{2} - CH^{2} - SO^{2} - OH} + H^{2}O.$$

Extraction et caractéristiques des acides biliaires. — Il est facile d'extraire les sels biliaires. Il suffit de mélanger de la bile à du charbon animal et d'évaporer au bain-marie jusqu'à siccité. On pulvérise la masse solide ainsi obtenue ; on l'épuise par l'alcool bouillant, puis on précipite les sels biliaires par de l'éther. On obtient ainsi de beaux cristaux blancs : c'est la préparation connue sous le nom de « bile cristallisée de Platner ».

Quand les liquides utilisés ne sont pas anhydres, la masse qui se précipite est jaune. On la purifie en la redissolvant dans l'alcool absolu et en la précipitant par l'éther anhydre.

Ainsi préparés les sels biliaires donnent une réaction souvent considérée comme caractéristique. C'est la réaction de Pettenkoffer.

A 10 ou 20 centimètres cubes de liquide, on ajoute 5 gouttes d'une solution de sucre de canne à 10 0/0, puis on verse lentement sur la paroi du verre un demi-volume (5 ou 10 cm³) d'acide sulfurique concentré. Cet acide tombe au fond du vase et, à la limite de séparation des deux liquides, on voit se développer une coloration rouge-violet. En mélangeant les deux couches lentement pour éviter une élévation de température ou mieux après avoir plongé le tube d'expérience dans de l'eau froide, on obtient une couleur pourpre, dichroïque.

A la réaction fondamentale de Pettenkoffer, on a apporté plusieurs modifications. C'est ainsi qu'on a proposé de remplacer le saccharose par un autre glucide, glucose, amidon, glycogène, insuline, fructose. On peut aussi utiliser une solution de furfurol à 1/1.000 (Mylius).

Drechsel a conseillé de remplacer l'acide sulfurique par de l'acide phosphorique sirupeux. La réaction se produit quand on chauffe le mélange. Jolles utilise l'acide chlorhydrique et, au lieu d'un hexose, il emploie un pentose, le rhamnose. En chauffant à l'ébullition après

adjonction de 1 ou 2 gouttes d'une solution de rhamnose à 5 o/o, on obtient une coloration rose avec fluorescence verte.

La réaction de Pettenkoffer et les diverses réactions qui en découlent donnent un résultat positif avec tous les sels et acides biliaires et avec leurs dérivés, sauf avec ceux obtenus par oxydation. Mais leur spécificité est loin d'être suffisante : il y a, d'après Udransky, 78 substances qui donnent des réactions analogues.

Un grand progrès a été accompli par l'utilisation de la vanilline (aldéhyde méthylpyrocatéchique). Ville et Derrien ajoutent à la solution des sels biliaires 3 gouttes de solution alcoolique de vanilline à 1/50 et quelques centimètres cubes d'acide sulfurique : on maintient 1/2 minute au bain-marie bouillant et on obtient une coloration rouge groseille.

A la réaction sulfo-vanillique, on doit préférer la réaction phosphovanillique, proposée par Chabrol et ses collaborateurs (1). D'une spécificité beaucoup plus étroite que les autres, cette méthode permet de déceler 1 milligramme d'acide cholalique par litre ; elle est 20 fois plus sensible que celle de Pettenkoffer. Dans le sérum, la réaction de Chabrol donne un résultat positif avec 4 milligrammes o/oo ; celle de Pettenkoffer exige 100 milligrammes.

Les analogies chimiques qui relient les acides biliaires au cholestérol ont conduit à utiliser des procédés plus ou moins analogues à ceux qu'on emploie pour la recherche et le dosage de ce dernier. Szillard, en 1925, applique au sérum la réaction de Liefschutz. L'année suivante, il propose un autre procédé : on traite le sang ou le sérum par l'alcool ; à l'extrait alcoolique on ajoute de l'éther qui précipite les sels biliaires ; on redissout dans l'eau et on précipite par le chlorure ferrique. Le fer est fixé en quantité proportionnelle à la teneur en sels biliaires ; le dosage se fait au colorimètre au moyen de l'acide sulfosalicylique.

La difficulté des méthodes chimiques a fait utiliser en clinique des procédés d'ordre physique. Les sels biliaires possèdent la propriété d'abaisser la tension superficielle de l'eau et, par conséquent, de l'urine. Cet abaissement se poursuit en fonction du taux de ce sel suivant une courbe régulière qui tend vers une limite. L'action abaissante du taurocholate est plus faible que celle du glycocholate. Voici quelques chiffres empruntés au travail de Doumer :

Taurocholate de soude	*Tension superf.*	*Abaissement* trouvé	*Abaissement* calculé
1 décigr. o/oo.	970	30	27
3 » »	927	73	70
6 » »	884	116	116
12 » »	836	164	164
15 » »	820	180	181

(1) Chabrol, Charonnat, Cottet et Blond. Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires (réaction phospho-vanillique). *Soc. de Biologie*, 1934, t. CXV, p. 834.

Pour apprécier la tension superficielle on a souvent recours à la réaction de Hay. De la fleur de soufre projetée sur de l'urine ne contenant pas de sels biliaires, surnage en formant un voile à la surface. Si le liquide contient des sels biliaires, elle tombe plus ou moins vite et plus ou moins abondamment au fond du récipient. Cette réaction serait sensible à 1/40.000. Malgré sa simplicité apparente, elle est d'une appréciation assez délicate ; aussi a-t-on proposé de la remplacer par la stalagmométrie. Il suffit de se servir du compte-gouttes de Duclaux qui donne 100 gouttes par 5 centimètres cubes avec l'eau distillée. On déterminera la tension superficielle de l'urine d'après l'équation :

$$T_n = 1.000 \times \frac{A}{N} \times D$$

où 1.000 représente conventionnellement la tension superficielle de l'eau distillée ; A le nombre de gouttes que donne l'eau distillée ; N le nombre de gouttes que fournit l'urine de densité D. En pratique, cette densité peut être fixée une fois pour toutes à 1.015.

Avec cette méthode, Gilbert, Chabrol et Bénard ont pratiqué des déterminations chez une centaine de malades. Ils ont trouvé que, pour les tensions très abaissées, entre 700 et 850, il y avait 31 hépatiques avérés, soit 90 o/o. La proportion était de 60 o/o avec les tensions moyennes de 850 à 900 et 32 o/o avec les tensions de 900 à 1.000.

Ainsi l'abaissement de la tension superficielle constitue un signe de présomption en faveur d'une élimination des sels biliaires par l'urine, mais rien de plus. Car il est beaucoup d'autres substances qui sont capables de produire des modifications analogues. H. de Waele a trouvé la réaction positive chez des malades qui n'avaient aucun trouble hépatique probable. La proportion atteindrait de 50 à 100 o/o chez les tuberculeux.

Parmi les substances qui abaissent la tension superficielle, on cite l'éther, le chloroforme, l'acide salicylique, l'iodure de potassium, les peptones. D'après Brulé et Garban, les peptones seules peuvent entrer en ligne de compte.

Lieu de production des acides biliaires. — Pour déterminer le lieu de production des acides biliaires, on a fait des expériences analogues à celles que nous avons rapportées en traitant des matières colorantes.

On s'est adressé à l'histologie. Baum a montré que les cellules hépatiques du Cheval donnent la réaction de Pettenkoffer. Mais, outre que cette réaction n'est pas caractéristique, on peut toujours objecter que la bile a pénétré dans les cellules par un simple phénomène de diffusion.

Plus intéressantes sont les expériences de Schmulewitsch et Asp, confirmées par Carracido : en utilisant la méthode des circulations artificielles, ces auteurs ont constaté que le foie produit des acides biliaires. C'est d'ailleurs le seul organe qui en produise, comme le démontrent les recherches poursuivies sur des animaux dont on a enlevé le foie.

Chez la Grenouille, la ligature du canal cholédoque est rapidement suivie du passage des sels biliaires dans le sang ; or, le résultat est toujours négatif quand on cherche ces sels après extirpation du foie, même quand la survie a été fort longue et a atteint 14 ou 20 jours.

En opérant sur des Oiseaux, Minkowski et Naunyn ont trouvé des acides biliaires dans le sang et les tissus, si l'extirpation du foie était partielle ; ils n'en ont pas décelé, si elle était totale.

Chez les Mammifères dont on a restreint le fonctionnement du foie en pratiquant une fistule d'Eck, la sécrétion du taurocholate diminue de moitié, en même temps d'ailleurs que la formation du pigment biliaire. Il en est de même dans l'intoxication chloroformique (Whipple). Quelques expérimentateurs avaient observé qu'après extirpation totale du foie, chez le Chien, la teneur du sang en sels biliaires devenait plus considérable. Mais, comme le fait judicieusement remarquer Fiessinger, il s'agit simplement de la rétention des sels biliaires réabsorbés dans l'intestin ; quand, au moyen d'une fistule et de purgations répétées, on a fait une évacuation complète du tube digestif, le phénomène ne se produit plus.

Une dernière méthode consiste à étudier les modifications qui se passent en dehors de l'organisme. Les expériences de Anthen, Kallmeyer, Klein, Hoffmann ont démontré qu'au contact des cellules hépatiques, ou de leur protoplasma, il se produit, aux dépens de l'hémoglobine et des albumines du sérum, non seulement des pigments hépatiques, mais aussi des sels biliaires. Tous ces phénomènes n'ont lieu qu'en présence de glycogène.

En même temps qu'il produit des acides biliaires, le foie est capable de les détruire ; Bollman et Mann ont montré que la formation des acides biliaires est inhibée par le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le tétrachlorétane ; mais elle ne l'est pas par la toluylènediamine. La fonction destructive est plus résistante et n'est pas influencée par ces poisons.

Cholalémie et bilirubinémie. — Malgré quelques résultats contraires, dus à l'emploi de mauvaises méthodes, on peut dire aujourd'hui que le sérum sanguin de l'Homme normal ne renferme pas de sels biliaires ou n'en renferme pas en assez grande quantité pour qu'on en puisse déceler la présence. Il en est de même chez le Lapin. Au contraire, le sérum du Chien en contient une assez forte proportion : de 0,03 o/oo (Chabrol et Cottet) à 0,065 (Aldrich et Blendsoe). Il est intéressant de rapprocher ces chiffres de ceux qu'on obtient par le dosage des pigments biliaires. Chez l'Homme, le sérum contiendrait 27 milligrammes o/oo d'après Gilbert et Herscher : le chiffre est manifestement trop élevé. Chabrol, Charonnat et Busson trouvent de 12 à 16 milligrammes. La plupart des autres chercheurs donnent des quantités encore plus faibles : 2 à 10 milligrammes (Hume Forster) ; 5 milligrammes (Chiray

et Thiébault) ; 1 à 3 milligrammes (van den Bergh). D'après Kerppola, le sérum sanguin contiendrait de 3,4 à 8,2 de bilirubine, dont 1,4 à 4,2 à l'état libre, chez l'Homme ; chez la Femme, il y aurait de 3 à 8,4 de bilirubine dont 1,5 à 3,9 à l'état libre ; la bilirubine serait fixée sur de la sérumalbumine.

Par une méthode très précise, Varela Fuentes et Munilla trouvent de 2,8 à 10 milligrammes o/oo dans le sérum du Cheval ; de 0 à 0,3 dans celui du Chien. Le sérum de la Vache, du Porc, du Lapin, du Cobaye et des Oiseaux ne contient pas de pigment biliaire. En comparant le sérum de l'Homme, riche en pigment et ne contenant pas de sels biliaires et celui du Chien, qui renferme une forte proportion de sels biliaires, mais est le plus souvent totalement dépourvu de pigment, on constate une opposition qui mérite d'être soulignée.

Injectés dans les veines de l'Homme, les sels biliaires disparaissent du sang fort rapidement. Si, par exemple, on en introduit 0 gr. 5 par une veine du pli du coude, la cholalémie atteint 0,04 au bout de 10 minutes et est déjà tombée, 10 minutes plus tard, à 0,008 (Cottet). Au contraire, le pigment disparaît lentement : si l'on injecte 0,05 de bilirubine, c'est-à-dire une dose dix fois plus faible, l'élimination dure 4 heures.

Les résultats sont semblables chez le Chien : après une injection de 0,25 de sels biliaires, la cholalémie monte de 0,028 à 0,36 en 17 minutes ; elle retombe ensuite à 0,024 au bout de 25 minutes.

Les sels biliaires introduits par la voie intraveineuse se déposent dans le foie et les muscles ; en moindre quantité dans le pancréas et le poumon, et, accessoirement, dans la rate.

Bien que le sérum sanguin du Chien ne contienne pas de bilirubine, il est fréquent de trouver une certaine quantité de ce pigment dans l'urine, même dans les conditions physiologiques. Cette antinomie démontre avec quelle rapidité se fait l'élimination rénale.

En soumettant au jeûne le Chien et le Chat ainsi que l'Homme, Naunyn a constaté le passage de la bilirubine et des sels biliaires dans l'urine. Le résultat a été confirmé par tous ceux qui ont repris l'étude de la question. Mais chez l'Homme, il se produit surtout une augmentation de la bilirubine contenue dans le sang (Heilmeyer et Œtzel) la proportion dépassant déjà la normale de 20 à 200 o/o au bout de 24 heures (Meyer et Knupper). Chez le Chien, au contraire, c'est la bilirubinurie qui domine, le sang contenant tout au plus une trace de pigment (Hijmanns van den Bergh et Snapper).

Pour expliquer ce trouble, Naunyn admettait que l'inanition amène une chute de la pression sanguine dans les capillaires hépatiques, ce qui permettrait aux pigments de passer du foie dans le sang. Il semble plus probable que le trouble de l'excrétion biliaire est en rapport avec le trouble que l'inanition amène dans la fonction glycogénique.

De nombreuses observations, parmi lesquelles celles de Meythaler

et Jennemann (1), établissent que le travail musculaire un peu violent amène une augmentation de la bilirubinémie qui monte de 90 à 156 milligrammes 0/00. Ce phénomène, qui a été attribué à une contraction de la rate, se produit également après le surmenage intellectuel. Dans les deux cas, pour peu que le travail soit intense, on observe de l'urobilinurie, un trouble dans le métabolisme des sucres et, parfois, un retard dans l'élimination du rose bengale.

Les dosages qui ont été faits sur le sérum des malades atteints d'ictère, d'affections hépatiques ou de maladies retentissant sur le foie, ont fourni des résultats fort intéressants. Ils ont permis d'établir un parallèle entre la cholalémie et la bilirubinémie. Dès 1920, Chabrol et H. Bénard ont reconnu que tout ictère est dissocié au profit des pigments. Bien que dans la bile humaine, les sels biliaires soient de quatre à cinq fois plus abondants que le pigment, dans le sérum des ictériques, même en cas d'ictère par rétention, la proportion est inversée : il y de sept à dix fois plus de pigment que de sels.

Voici quelques chiffres qui donneront une idée de la teneur du sérum en sels biliaires et en pigment dans les affections les plus diverses (2) :

	Sels biliaires	*Bilirubine*
Etat normal	0	0,016
Ictère cong. hémolytique . . .	0	0,08 -0,12
Obstruction du cholédoque . .	0,06 -0,13	0,35 -1,20
Ictère catarrhal	0,02 -0,13	0,28 -1,20
Ictères infectieux	0,012-0,06	0,66 -1,60
Cirrhoses sans ictères	0 -0,702	0,02 -0,25
Cirrhoses avec ictère.	0,015-0,04	0,4 -0,66
Grossesse.	0,025-0,036	0,025
Affections intestinales	0,012-0,042	0,025-0,08
Affections diverses	0	0,016-0,08

La question de la bilirubinémie est entrée dans une voie nouvelle avec les travaux de Hijmanns van den Bergh (3), qui a montré, en utilisant le diazo-réactif d'Ehrlich, que la bilirubine se trouve dans le sérum sous deux états : libre ou combinée à des albumines. On peut facilement étudier ces deux variétés en utilisant les sérums de malades atteints d'ictère : si l'ictère est dû à un obstacle au cours de la bile, le pigment est libre et le réactif provoque immédiatement une coloration rouge ou rouge violacé par formation d'une azobilirubine. Dans les cas d'ictère

(1) F. Meythaler und K. Jennemann. Ueber die Schwankungen der Serumbilirubinspiegel bei Kurz, Mittel- und Langstreckenlaufen. *Med. Klin.*, 1936, t. XXXII, pp. 1470-1473.

(2) Tous ces chiffres sont empruntés au travail de J. Cottet, Dosage des sels biliaires dans le sang. *Thèse de Paris*, 1935. Le chiffre donné par la bilirubinémie normale est un peu fort ; mais les résultats obtenus conservent leur valeur relative.

(3) Hijmanns van den Bergh. La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin. *La Presse Médicale*, 4 juin 1921, p. 441 ; *Der Gallenfarbstoff im Blute*. Leyde und Leipzig, 1928.

sans rétention, la coloration n'apparaît qu'au bout de quelques minutes ou de quelques heures et parfois fait défaut. Après précipitation des albumines par l'alcool, la liaison est rompue et la réaction devient immédiate.

Cette distinction a été confirmée par tous ceux, et ils sont nombreux, qui ont repris l'étude de la question. Mais l'accord n'a pu se faire sur la signification du phénomène. On admet souvent que la réaction indirecte est caractéristique de l'état normal : la bilirubine est liée aux protéines du sang et son passage dans l'urine n'est possible qu'à la faveur d'une lésion glomérulaire. La réaction directe, immédiate ou retardée, traduit la présence de la bilirubine libre ayant passé dans le sang à la suite d'une altération des ampoules biliaires intrahépatiques ; elle peut franchir le filtre rénal, même quand il est intact.

On a pu soutenir aussi que la bilirubine dissimulée est un pigment spécial, ou qu'elle est constituée par le pigment normal et que son état particulier est en rapport avec le degré de la cholémie ou avec l'abondance des stromas globulaires, avec le taux des globines, avec la pression osmotique, avec l'abaissement du *p*H, avec le temps de stagnation dans le sang et les tissus.

S'il y a des divergences de détail, un fait est acquis : le retard ou la difficulté de la réaction est en rapport avec le degré d'adsorption du pigment par les matières protéiques. Celles-ci sont plus abondantes dans les ictères hémolytiques, soit par excès d'albumines provenant de la dissolution des globules rouges, soit, comme l'admet H. Hayashi, par suite de la présence du stroma globulaire.

Ce qui confirme cette conception, c'est qu'entre la réaction immédiate et la réaction retardée, il y a de nombreuses transitions. Lepehne admet quatre types : réaction rapide se faisant en 1/2 ou 1 minute ; réaction diphasique, immédiate, mettant au maximum 20 minutes à se produire ; réaction diphasique retardée, caractérisée par le développement graduel de la coloration ; réaction retardée, dont l'apparition est lente ; dans ce dernier cas, la coloration est rouge jaunâtre, tandis que dans les trois premiers cas, elle est d'un rouge-violet.

Cette différence de coloration semble en rapport avec une nature différente des pigments et avec la présence d'hématine, d'hématoïdine et surtout d'hématoporphyrine.

CHOLESTÉROL

Découvert dans la bile par Conradi en 1775, dénommé *cholestérine* par Chevreul en 1825, le *cholestérol* est souvent considéré comme un lipoïde aphosphoré. Il renferme une fonction alcool secondaire, d'où le nom que lui impose la nomenclature moderne. Il a pour formule globale $C^{27}H^{46}O$. La formule développée semble être la suivante :

CH³
|
CH³ CH³ C
| H H
H²C C C CH²
|
CH³ |
CH² HC C CH² CH²
H
H²C C HC CH² CH²
| | |
HC C CH² CH
HO CH² CH CH³ CH³

On peut constater, d'après cette formule, que le cholestérol est un composé non saturé ; il renferme une double liaison, ce qui lui permet de fixer un atome de brome ; il contient une fonction alcool secondaire **CHOH**, qui peut être estérifiée et donne par oxydation une cétone ; il est pourvu d'une chaîne latérale aliphatique, qu'on peut figurer par un anneau brisé.

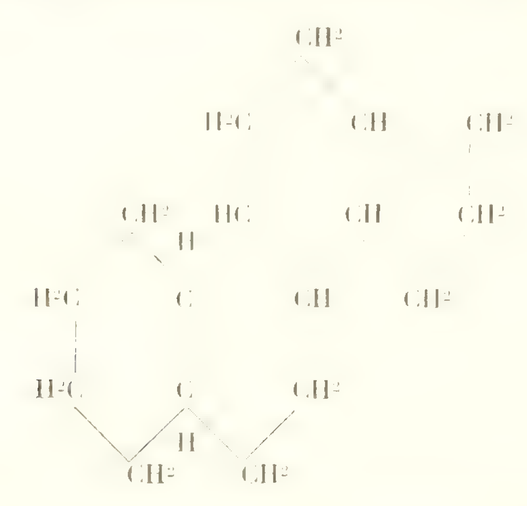
Le cholestérol se présente sous l'aspect de cristaux blancs, brillants, légers et soyeux, doux au toucher. Il est insoluble dans l'eau et l'alcool froid, soluble dans 5 à 9 parties d'alcool bouillant, ainsi que dans l'éther, le chloroforme et les huiles grasses. Il a la propriété de se combiner avec certains glycosides complexes, comme la saponine et la digitonoside (digitonine). Avec ce dernier corps, il forme un composé défini qui est utilisé pour le dosage du cholestérol libre dans le sang et les tissus.

Une solution chloroformique de cholestérol additionnée d'acide sulfurique concentré donne une coloration rouge sang (réaction de Salkowski). Si l'on ajoute à la solution chloroformique 1/5 de son volume d'anhydride acétique, puis goutte à goutte de l'acide sulfurique, on observe une série de teintes, rose, violette, bleue et finalement verte (Liebermann et Burchard). Cette teinte verte est suffisamment stable pour permettre de faire un dosage (Grigaut).

La solution alcoolique de cholestérol additionnée d'un peu de méthylfurfurol et d'acide sulfurique prend, comme les solutions d'acides biliaires, une coloration rouge-groseille.

Le cholestérol fut longtemps considéré comme un simple produit de désassimilation, provenant surtout des centres nerveux, qui en renferment en effet une forte proportion, jusqu'à 30 grammes o/oo. Nous savons aujourd'hui que le cholestérol remplit un rôle physiologique de première importance par les actions qu'il exerce et par les produits auxquels il donne naissance. Ce qui augmente encore l'intérêt qui s'attache à son étude, c'est qu'il est apparenté à de nombreuses substances

qui, comme lui, se rattachent à un isomère de l'anthracène, le *phénantrène*, $C^{14}H^{10}$, retirés tous deux des produits de distillation du goudron de houille. Or, il existe toute une série de corps, abondamment répandus chez les végétaux et les animaux, d'une activité physiologique ou pathogénique considérable, dont la dégradation aboutit au diméthyl-phénanthrène. Ils dérivent tous d'un carbure saturé fondamental, le *cyclopentano-perhydrophénantrène* ou *stérane*, dont voici la formule :



Les dérivés du stérane, ceux du moins qu'il importe de connaître en physiologie, sont les suivants :

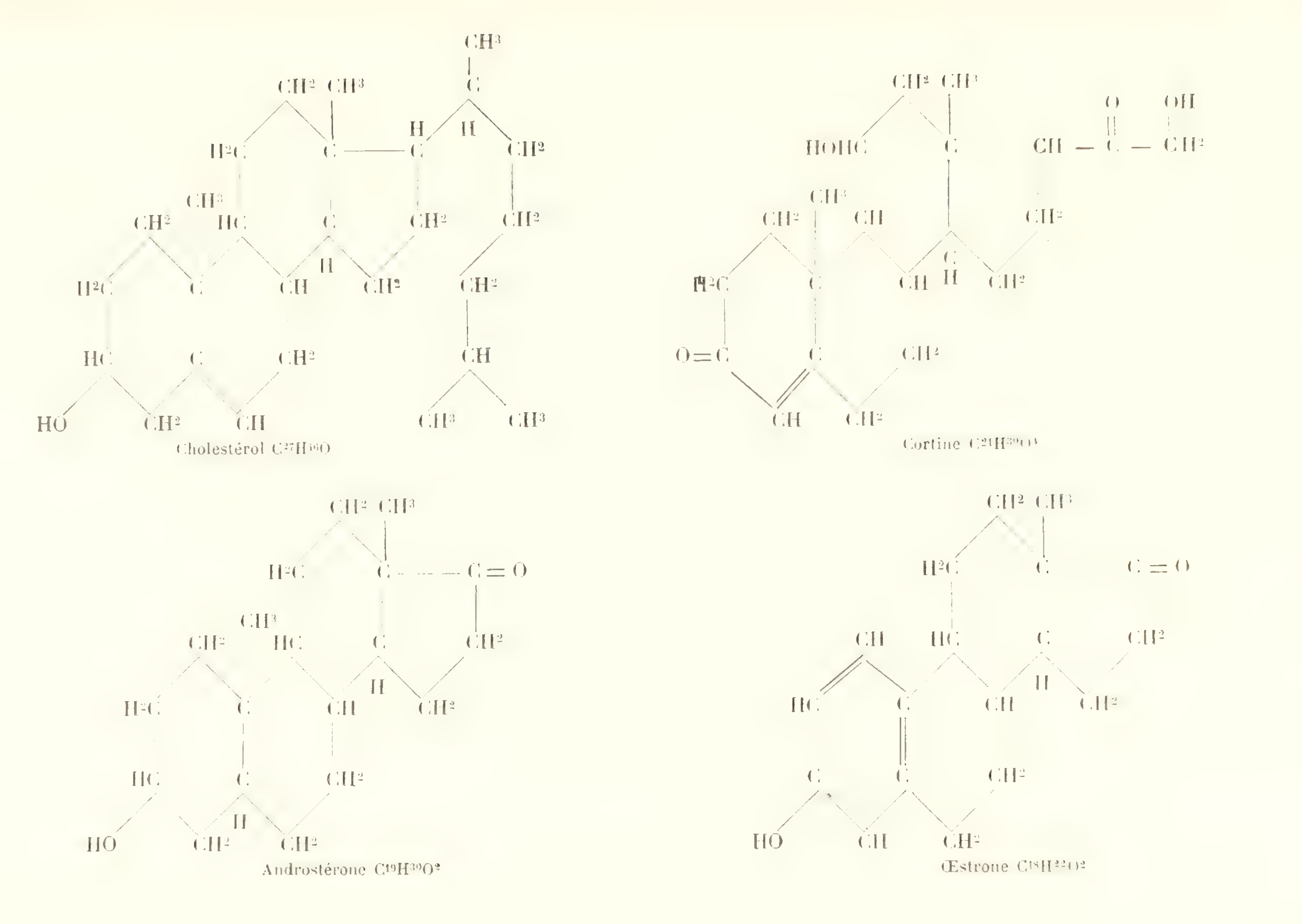
1° les *stérols*, abondamment répandus chez les végétaux et les animaux ; parmi les stérols végétaux, nous signalerons l'ergostérol qui, par irradiation, donne la vitamine D ; parmi les stérols animaux, il suffit de citer le cholestérol ;

2° des *alcaloïdes* et des *glucosides*, se rattachant au phénanthrène : morphine, codéine, thébaïne ; principes cardiotoniques de la digitale et du strophantus ;

3° les *acides biliaires* dont nous avons montré les relations avec le cholestérol ;

4° les *hormones génitales*, dont les rapports avec le cholestérol ressortent, en toute évidence, de la comparaison des formules. Il est probable que l'androstérone est la substance intermédiaire entre le cholestérol et l'œstrone. Le foie semble intervenir dans la formation de ces hormones, comme on pouvait déjà le soupçonner par la découverte d'une combinaison de l'acide glycuronique avec l'œstrone, dans l'urine de la Femme gravide et de la Jument. Fischer, Krohn et Zuckerman ont trouvé une substance œstrogène dans le foie. Rondoni, Carminati et Corbellini ont constaté la formation de substance œstrogène dans les purées de foie additionnées de 5 o/o de cholestérol et maintenues aseptiquement à 37° pendant 30 à 40 jours (1) ;

(1) P. Rondoni, V. Carminati und A. Corbellini. Ueber das Auftreten von œstrussregenden Stofen in Organen *in vitro*. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, 1936, t. CCXLI, pp. 71-80 et CCXLV, p. 78.



Cholestérol $C_{27}H_{46}O$

Cortine $C_{21}H_{30}O$

Androstérone $C_{19}H_{30}O_2$

Œstrone $C_{18}H_{22}O_2$

5° la *vitamine E*, qui se rattache à la folliculine. Evans et Burr lui donnent pour formule $C^{28}H^{64}O^{2}$;

6° la *cortine*, qui a des parentés chimiques avec les hormones génitales, ce qui est d'autant plus intéressant que des relations physiologiques unissent les surrénales aux organes de la reproduction (voir le tableau p. 111 qui fait saisir les relations entre le cholestérol, la cortine, l'androstérone et l'œstrone) ;

7° des substances ayant même structure et même action que les hormones génitales et se trouvant dans les *végétaux*, fleurs femelles du saule, noyaux de dattes ;

8° certains *poisons* des Batraciens ; ainsi le venin cutané du Crapaud, la *bufotoxine*, se dédouble en un peptide et un autre corps, la *bufagine*, $C^{28}H^{36}O^{6}$, qui peut donner de l'acide cholénique et finalement de l'acide cholanique.

Signalons encore la parenté chimique du cholestérol, des acides biliaires et des substances œstrogènes avec les substances cancérigènes ; Au cours de ses recherches sur les substances cancérigènes qu'on peut retirer du goudron, Cook fut conduit à en chercher la synthèse en partant des acides biliaires. Il suffit, en effet, ce qui est relativement facile, de cycliser la chaîne latérale des acides biliaires ; on obtient ainsi un noyau 1-2-benzanthracénique, dont les propriétés cancérigènes sont manifestes. Ainsi fut découvert simultanément, par Cook et par Wieland et Dane, le méthylcholantrène, un des plus actifs des carbures cancérigènes actuellement connus.

Distribution du cholestérol dans l'organisme. — La bile qui se trouve dans la vésicule renferme 0,45 de cholestérol chez le Chien, 0,41 à 0,8 chez le Bœuf, 0,6 à 1,6 chez l'Homme. Bien qu'insoluble dans l'eau, le cholestérol se maintient en dissolution dans la bile, comme d'ailleurs dans le plasma. C'est ce qu'on a attribué à des combinaisons protéido-lipidiques (Machebœuf), à une action des phosphates et des savons (Velluz et Bouchara, F. Nepveux) et surtout, depuis les recherches de Moore et Farker, à l'action des sels biliaires.

L'influence des sels biliaires ne peut plus être acceptée sans réserve. Chabrol, Cottet et Marcel Cachin ont fait voir qu'un liquide contenant de 8 à 10 grammes d'acide cholique par litre, maintenu à 38°, n'est pas capable de dissoudre du cholestérol. Les mêmes expérimentateurs prennent deux échantillons de bile provenant de deux chiens différents et ayant la même teneur en cholestérol (0 gr. 05 0/00) et en acide cholalique (2 gr.), et ils constatent que le pouvoir dissolvant n'est pas identique : il est respectivement de 0,09 et de 0,21. On obtient des résultats semblables avec la bile humaine. Le déficit des acides biliaires ne suffit donc pas à expliquer la précipitation du cholestérol et ne rend pas compte du développement de la lithiase.

Villaret, Justin Besançon et Marcel Drilhon ont repris l'étude de la question et sont arrivés à conclure que la dissolution s'explique par le

processus que les biochimistes tchécoslovaques ont décrit sous le nom d'*hydrotropie*. C'est le mécanisme qu'on invoque pour expliquer la dissolution des corps insolubles sous l'influence de certaines autres substances : l'exemple le plus connu est la dissolution de la caféine dans les solutions de benzoate de sodium. Parmi les corps capables d'assurer la dissolution du cholestérol, il faut citer certaines amines acycliques, et, en particulier, la triéthylamine. Certaines d'entre elles, possédant une fonction alcool, telle la colamine, sont parmi les solvants les plus puissants du cholestérol.

Le sang de l'Homme contient de 1,4 à 1,9 o/oo de cholestérol, régulièrement réparti entre le sérum et les globules. Il n'en est pas de même chez les animaux où la proportion contenue dans les globules est notablement plus forte. Voici quelques chiffres, donnés par Grigaut, Debray et Furstner qui fixeront les idées sur ce point :

	Sérum	*Hématies*
	—	—
Homme.	1,40-1,90	1,36-1,71
Chien	1,41	1,72
Chat.	1,25	1,70
Porc.	1,20	1,53
Bœuf.	1,40	1,62
Cheval	1,25	1,87
Lapin	0,40	1,92
Cobaye.	0,28	1,60

A. Urbain, Cohen et M[lle] Pasquier qui ont dosé le cholestérol du sérum chez divers Mammifères, habitant le parc zoologique de Vincennes, insistent sur les grandes variations individuelles dans une même espèce. Cependant dans chaque groupe la teneur en cholestérol est assez fixe et moins élevée que chez l'Homme. Elle est très faible chez l'Antilope (0,48 o/oo) et chez les Camélidés (0,56 chez le Lama, 0,23 chez le Dromadaire).

Le cholestérol se trouve dans le sang sous deux états différents : à l'état libre, à l'état estérifié. Windaus ayant montré que le cholestérol libre donne seul un précipité avec le digitonoside, a fourni le moyen de doser facilement l'un et l'autre de ces deux états. On a constaté ainsi que, dans les globules rouges, le cholestérol est libre en totalité ; dans le sérum, 1/4 est libre, le reste forme des esters avec l'acide oléique ou l'acide palmitique. C'est ce que montrent les chiffres suivants :

	Homme (Laudat)	*Cheval (Velluz)*
	—	—
Cholestérol libre	0,35-0,50	0,44
» estérifié.	1,10-1,40	1,06
Total. . .	1,50-1,90	1,50

Le cholestérol est abondamment répandu dans tous les tissus de l'organisme. Il s'y trouve comme dans le sang sous deux états, libre ou estérifié, l'estérification se faisant le plus souvent par de l'acide palmitique ou de l'acide stéarique.

Formation du cholestérol. — L'étude du cholestérol pose deux problèmes d'une grande importance biologique. Quelles sont les substances qui donnent naissance à ce corps ? Quels sont les organes qui en font la synthèse ?

On a cru pendant longtemps que les animaux étaient incapables de transformer les composés linéaires en composés cycliques. Les stérols étant abondamment répandus chez tous les êtres, végétaux et animaux, on assigna une origine végétale au cholestérol ; l'organisme animal n'apporterait que des retouches aux stérols végétaux.

Une autre conception s'est peu à peu imposée. Les stérols animaux proviennent d'acides gras non saturés. Les recherches de Minovici sont démonstratives (1). On prend d'abord des Insectes, tels que les Blattes ; on les soumet au jeûne pendant 3 jours ; on en sacrifie quelques-unes pour doser le cholestérol ; à d'autres on donne des régimes contenant de l'amidon, du glucose, de la caséine, des acides gras : chez toutes la proportion de cholestérol oscille autour de 1 o/o ; mais chez les Blattes qui ont reçu de l'acide oléique, la proportion s'élève à 2 et 2,5 o/o. Mêmes résultats chez les Souris ; la proportion de cholestérol étant chez les témoins de 3 à 6 o/o, est tombée à 2,5 ou 2 chez les animaux nourris avec des glucides, de la caséine ou des graisses, tandis que chez ceux qui recevaient de l'acide oléique, elle est montée à 8 ou 10.

En opérant sur le Chien et en dosant le cholestérol dans le sang (sérum et globules rouges), on arrive à la même conclusion : l'acide oléique est la seule substance capable de donner naissance à du cholestérol.

Nous pouvons aborder maintenant la deuxième question. Dans quel organe se fait la cyclisation de l'acide oléique ?

De nombreuses expériences permettent d'attribuer au foie le rôle principal.

Minovici prélève sur des Chiens un morceau de foie et y dose le cholestérol ; puis il leur introduit de l'acide oléique dans le duodénum et fait, plus tard, un deuxième dosage : il trouve, en moyenne, 2,06 o/oo avant l'introduction de l'acide oléique et 2,74 après. Si on laisse des morceaux de foie à l'étuve, la proportion de cholestérol s'élève, au bout d'une dizaine de jours, à 2,45 sur l'organe témoin, à 3,37 chez les animaux qui ont reçu de l'acide oléique.

L'action du foie a été bien mise en évidence par Franke et Malczynski : opérant sur des Chiens, ils ont constaté qu'après hépatectomie la teneur du sang en cholestérol diminue progressivement et tombe de 172-152 milligrammes o/o à 116 et 96. Il y a donc une diminution de 23 à 39 o/o. On constate en même temps une diminution du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total. Ce résultat est fort intéressant, car il tend à prouver le rôle du foie dans l'estérification du cholestérol.

(1) S. Minovici. Contribution à l'étude de l'origine du cholestérol dans l'organisme animal. *Soc. de Chimie biologique*, 1935, t. XVII, pp. 369-395.

D'ailleurs, après une hépatectomie partielle, Chanutin et Ludewig ont observé également une diminution du cholestérol estérifié, diminution passagère, le retour à la normale se produisant dès le troisième jour.

D'après Marañon, Collazo, Torres et Roda, le foie aurait encore la propriété de mobiliser le cholestérol fixé par les tissus, car l'administration d'extraits hépatiques entraîne une hypercholestérolémie.

Un deuxième organe semble intervenir, c'est la *rate*. C'est ce qu'avaient reconnu Abelous et Soula et ce qu'a confirmé Minovici. En laissant des morceaux de rate à l'étuve pendant 10 à 20 jours, la teneur en cholestérol est montée de 2,5 o/oo à 3,44. Au contraire, les glandes surrénales, considérées souvent comme des organes formateurs de cholestérol, se sont montrées inactives. La teneur en cholestérol n'augmente pas quand on conserve ces organes à l'étuve (Minovici) et peut même diminuer (Abelous et Soula).

Le rôle du *poumon* paraît fort complexe. Mayer et Schæffer ont reconnu que son parenchyme contient une forte proportion de cholestérol. Abelous et Soula, faisant des dosages comparatifs sur le sang du cœur droit et le sang du cœur gauche, trouvent dans ce dernier une diminution du cholestérol qui atteint en moyenne 0,259. Ils ajoutent que le poumon ne se contente pas de fixer le cholestérol : il est capable de le détruire. Si, à 100 grammes de poumon (comptés d'après l'extrait sec) on ajoute 1 gr. 990 de cholestérol, on trouve, au bout de 24 heures, 0,625 et, au bout de 48 heures, 0,315. Minovici a confirmé ces résultats, car il a constaté une diminution du cholestérol dans le poumon conservé à l'étuve. Mais il a observé une augmentation dans les poumons soumis à une respiration artificielle intense.

S. Leites, à qui nous devons de très belles études sur les modifications que le poumon fait subir aux lipides, admet une action réversible de cet organe qui, suivant les circonstances, transformerait l'acide oléique en cholestérol et ramènerait le cholestérol à l'état d'acide oléique.

Maintenant qu'est démontrée l'action prépondérante du foie dans la formation du cholestérol, il nous faut rechercher comment cet organe peut faire la cyclisation de l'acide oléique.

L'acide oléique est un acide gras non saturé, ayant pour formule :

$$CH^3 - (CH^2)^7 - CH = CH - (CH^2)^7 - COOH$$

Au niveau de la double liaison, une rupture peut se faire facilement, éminemment favorable à la formation d'un corps cyclique. On peut donc écrire :

$$\underset{\text{Ac. oléique}}{3C^{18}H^{34}O^2} + O = \underset{\text{Cholestérol}}{2C^{27}H^{46}O} + 5H^2O.$$

Cette formule est évidemment beaucoup trop simpliste. Entre l'acide oléique et le cholestérol doit exister un intermédiaire, vraisemblablement un hydrocarbure non saturé, analogue au squalène. Or nous

avons déjà dit que le foie des Mammifères renferme des corps de ce genre et nous avons rappelé que dans certains Poissons on a pu suivre la transformation du squalène en cholestérol. Ajoutons que Channon, en administrant du squalène à des Rats, pendant 21 jours, a vu le cholestérol s'accroître de 50 o/o dans le foie.

On peut, pour fixer les idées, admettre les transformations successives suivantes, qui sont purement schématiques :

$$\underset{\text{Ac. oléique}}{5C^{18}H^{34}O^2} = \underset{\text{Squalène}}{3C^{30}H^{50}} + 10H^2O$$

$$\underset{\text{Squalène}}{C^{30}H^{50}} + 9O = \underset{\text{Cholestérol}}{C^{27}H^{46}O} + 3CO^2 + 2H^2O.$$

Le rapport entre le squalène et le cholestérol est bien mis en évidence par la formule développée de cet hydrocarbure :

$$\begin{array}{l} CH^3 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH^3 \qquad\qquad\qquad\quad CH^3 \\ \quad\ \ C = CH - CH^2 - CH^2 - \overset{|}{C} = CH^2 - CH^2 - \overset{|}{C} = CH - CH^2 \\ CH^3 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad | \\ CH^3 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad CH^3 \qquad\qquad\qquad\quad CH^3 \qquad\quad | \\ \quad\ \ C = CH - CH^2 - CH^2 - \overset{|}{C} = CH^2 - CH^2 - \overset{|}{C} = CH - CH^2 \\ CH^3 \end{array}$$

Si l'on compare cette formule à celle du cholestérol, on peut constater une relation évidente. En superposant les deux groupes méthyliques libres aux deux groupes semblables qui terminent la chaîne latérale, on voit que le groupement méthylique suivant se trouve dans les deux formules à la même place, sur le cinquième carbone.

Quelques recherches tendent à démontrer que les glucides peuvent aussi donner naissance à du cholestérol ; c'est ce qui ressort des expériences faites sur la levure de bière. Mais il est évident que cette évolution exige une transformation préalable des glucides en lipides.

Estérification du cholestérol. — Nous avons dit que le cholestérol se trouve dans l'organisme sous deux états : libre ou estérifié. L'estérification du cholestérol se produit dans le foie, qui règle le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total (Thannhauser). Il agit au moyen d'une *estérase* à action réversible qui, suivant les circonstances, estérifie le cholestérol ou dédouble les esters cholestéroliques (Kondo et Schultz). Ce rapport qui, dans les conditions normales, atteint dans le sérum sanguin 60 o/o, subit un abaissement considérable quand on a enlevé le foie chez le Chien (Franke) et, chez l'Homme, quand s'est produite une insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de lésions graves de la glande. Ainsi les variations de la cholestérolémie ont peu d'importance. C'est le rapport du cholestérol estérifié au cholestérol

total qu'il faut déterminer ; la diminution de ce rapport indique une insuffisance hépatique, ce qui lui confère une assez grande valeur pronostique (Adler, Lemmale et Epstein). Cette corrélation a été confirmée par A. de Morais-Sarmento et Bruno da Costa (1) : le pouvoir estérifiant du foie est normal dans la cirrhose de Laënnec sans complications ou dans la lithiase biliaire ; il diminue dans les cas de lésions graves. Ainsi chez un malade atteint d'atrophie subaiguë, à mesure que l'état s'aggravait, le rapport tombait à 40, à 24 et finalement à 12.

Le cholestérol, pouvant être estérifié par les acides gras, doit intervenir dans les transformations des lipides. Son métabolisme est lié au métabolisme de ceux-ci. Les variations de la cholestérolémie, dans les diverses conditions physiologiques ou pathologiques, sont parallèles à celles de la lipémie et surtout à celles de la lécithinémie (Guy Laroche et Grigaut). Au bon fonctionnement de l'organisme est indispensable un équilibre parfait entre les lipides, les lécithines, le cholestérol libre et le cholestérol estérifié. Il y a là un mécanisme régulateur d'une grande importance.

Dans ces derniers temps, Chabrol et Charonnat ont indiqué une méthode qui permet de doser, au moyen du réactif phospho-vanillique, la totalité du cholestérol et des acides gras non saturés, en tête desquels l'acide oléique. Ils proposent donc de compléter l'étude de la cholestérolémie par l'étude de l'oléidémie. Dans les cas pathologiques, on trouve de 0,93 à 6,50 de cholestérol par litre et de 1,75 à 12 grammes de lipides, sans qu'il y ait de parallélisme entre les variations des deux résultats.

Chabrol et Marcel Cachin ont montré que le cycle d'excrétion du cholestérol est superposable à celui des taurocholates. C'est en effet par la bile que se fait l'élimination, l'urine n'emportant que des traces de cholestérol. La concentration de ces substances évolue dans le même sens que le débit hydrique. La bilirubine obéit à une loi inverse. Les cholérétiques agissent à la fois sur les sels biliaires et sur le cholestérol ; le débit horaire des premiers monte de 1 à 15, celui du second de 1 à 6.

La proportion de cholestérol contenue dans la bile est moins élevée que dans le sang. Contrairement à ce qui se produit pour beaucoup de substances, l'élimination n'est pas précédée d'une concentration. La quantité de cholestérol est de 0,19 à 0,39 dans la bile recueillie sur le Chien, au moyen d'une fistule ; dans la vésicule biliaire elle s'élève à 1,1 et 1,3 (Doyon et Dufourt). Chez l'Homme, on a trouvé dans la bile qui s'écoulait par une fistule, 0,45 (Robson), 0,24 à 0,60 (Baemeister), 0,6 à 1,6 (Hammarsten), 0,85 et 1,65 (Bonanni). Dans la vésicule, la quantité est plus forte : 1,6 à 2,6 (Frerichs), 1,58 (Mc Nee), 1,5 à 1,6 (Grigaut), 2,5 (Trifanowsky). Chez l'enfant, la proportion

(1) A. de Morais-Sarmento et Bruno da Costa. Le rapport entre le cholestérol et ses esters dans les affections hépatiques. *Soc. de Biologie*, 1934, t. CXV, p. 449.

est plus élevée : 3,4 d'après Baginski et Sommerfeld. Ces résultats ont fait admettre qu'une certaine quantité de cholestérol est sécrétée par la vésicule (Naunyn, Doyon et Dufourt, Kausch), ce qui est nié par Röhmann, Aschoff, Bacmeister.

En 24 heures, la bile déverse dans l'intestin de 0,6 à 0,9 de cholestérol. Une partie est attaquée par les microbes et éliminée par les matières fécales à l'état de *dyshydrocholestérol*, encore dénommée *stercorine* (Flint), *excrétine* (Marcet), *coprostérine* ou *coprostérol* (Bondzynski et Humnicki). C'est une substance fusible à 100° et ayant un pouvoir rotatoire dextrogyre (le cholestérol est lévogyre). Elle n'a pas de double liaison, mais elle conserve une fonction alcool secondaire. Elle a pour formule $C^{27}H^{48}O$ et se rattache au pseudo-cholestane, $C^{27}H^{48}$.

Déversé dans l'intestin, le cholestérol n'est pas complètement perdu pour l'organisme. En partie résorbé, il est ramené au foie qui l'emmagasine. Il existe donc pour cette substance, comme pour la bilirubine, un cycle entéro-hépatique.

Rôle physiologique du cholestérol. — L'importance du cholestérol dans le fonctionnement de l'organisme n'a été comprise que dans ces dernières années. En tête des travaux qui ont ouvert la voie aux recherches physiologiques, il nous faut rappeler ceux d'André Mayer, Schaeffer, Terroine, qui ont mis en évidence le rôle du cholestérol dans l'imbibition cellulaire. Nous en avons déjà parlé ; qu'il nous suffise de rappeler que le cholestérol et les lipides ne sont pas miscibles à l'eau, mais leur mélange devient capable d'absorber une forte proportion de liquide. La teneur en eau est réglée par le coefficient lipocytique $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$ ou mieux par le coefficient $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lécithine}}$. Plus le rapport est élevé, plus la teneur en eau est considérable. Dans le foie le coefficient est de 1,43.

Une des fonctions les plus intéressantes du cholestérol est la protection des globules rouges contre certaines substances hémolysantes, acides gras et savons, saponine, digitonoside, hémolysines des parasites, venin de Cobra. Cette action protectrice s'explique facilement par une combinaison du poison avec l'hydroxyle du groupement alcoolique. Voilà pourquoi les esters, dans lesquels ce groupement est uni à un radical d'acide, sont dépourvus du pouvoir antihémolytique.

Le cholestérol qui se trouve dans le sang, en partie estérifié dans le sérum, entièrement libre dans les globules rouges, exerce sur ceux-ci une action protectrice, qui se trouve renforcée dans la veine porte. Le cholestérol, déversé par la bile dans l'intestin est, avons-nous dit, partiellement réabsorbé en même temps que sont absorbés des savons et empêche l'action hémolytique de ceux-ci.

Le pouvoir antihémolytique du cholestérol explique aussi l'augmentation de la résistance des hématies dans les cas d'ictère par rétention : le taux du cholestérol pouvant monter dans le sérum sanguin de 1,5 ou

2 grammes à 8 grammes o/oo. Par cette fonction antihémolytique, le cholestérol remplit un rôle protecteur important ; aussi son augmentation au cours des ictères a-t-elle été considérée comme une réaction de défense.

Nous signalerons sans y insister le rôle protecteur attribué au cholestérol dans les intoxications et auto-intoxications, notamment dans l'auto-intoxication d'origine rénale (Darraspen et Florio), dans la protection contre les chocs par l'hyposulfite de magnésium (A. Lumière).

Ce serait sortir de notre sujet que d'exposer les résultats obtenus par le dosage du cholestérol sanguin au cours des maladies (1). Nous rappellerons seulement que ce qui importe à l'étude du foie, ce ne sont pas les variations de la cholestérolémie, c'est la détermination du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total. Ce rapport, qui est normalement de 60 o/o, s'abaisse chez les malades atteints d'affections hépatiques et tombe à 40 et 25 o/o. Dans certains cas d'ictère grave, le sang ne contient plus que des traces de cholestérol estérifié.

MUCINE ET PSEUDO-MUCINE

La bile, du moins dans la vésicule, est plus ou moins épaisse, visqueuse et filante et mousse par l'agitation. On a attribué ces propriétés à la présence de mucine. Mais Landwehr a soutenu que l'aspect visqueux dépend non pas d'une mucine véritable, mais d'une pseudo-mucine, qu'il considéra comme une gomme animale. Contrairement à la mucine, la pseudo-mucine biliaire se redissout partiellement dans un excès d'acide acétique ; digérée par une solution chlorhydropeptique, elle laisse un résidu qui ne contient pas de glucide réducteur, mais renferme une pseudo-nucléine. L'analyse y démontre la présence du phosphore. C'est donc une nucléo-albumine.

Depuis ce premier travail, des recherches fort contradictoires ont été publiées, qui semblent établir que le mucus biliaire est formé de plusieurs substances, de la mucine vraie et des nucléo-albumines. Paijkull, analysant la bile de Bœuf, y constate la présence d'une nucléo-albumine ne donnant pas de sucre réducteur par l'hydrolyse ; il y trouve en même temps une petite quantité de mucine, 1 o/oo environ. Bauer retrouve la substance mucoïde de Paijkull dans la bile du Bœuf et dans celle de l'Homme ; Carnot et Gruzewska confirment le résultat et proposent de donner le nom de *choléonucléine* à la pseudo-mucine biliaire.

(1) Cf. Guy Laroche et A. Grigaut. Nos connaissances actuelles sur la cholestérolémie et sa signification clinique. *Revue de Médecine*, avril 1937, pp. 223-235 ; M. Loeper. La cholestérolémie, maladie précipitante. *Ibid.*, pp. 199-203 ; P. Kissel. Les variations de la cholestérolémie. *Thèse de Nancy*, 1934.

Sur le conseil de Leriche, R. Bauer et Chinassi-Hakki (1), puis Mallet-Guy, M. et A. Chambon et Crozat (2) ont repris l'étude de la question. Ils ont constaté que la bile du Bœuf doit sa viscosité à la pseudo-mucine de Paijkull. Celle de l'Homme et de la plupart des Mammifères contient des mucoïdes voisins des globulines, de la globuline, de la sérine, des pseudo-globulines et de la mucine vraie. La proportion de la mucine contenue dans la bile humaine est de 0,2 à 0,7 o/oo ; celle de la sérine de 0,48 à 1. La mucine biliaire a pour point isoélectrique *p*H = 2,4 se rapprochant aussi de la mucine des glandes sous-maxillaires dont *p*H = 2,7 à 2,4.

L'étude de la carminophilie des cellules de la muqueuse vésiculaire prélevée par biopsie et du mucus vésiculaire examiné par étalement, a donné des résultats concordants. La carminophilie est proportionnelle à la quantité de mucine et est en rapport avec son groupe prosthétique, l'acide mucoïline-sulfurique.

Opérant sur le Chien, Mallet-Guy et ses collaborateurs lient le canal cystique ; puis ils ponctionnent la vésicule et la lavent soigneusement après l'avoir vidée de son contenu. Le réservoir se remplit peu à peu de mucus formé de mucine et d'une petite quantité de matières albuminoïdes. L'épithélium, qui est normalement identique à celui de l'intestin, avec quelques cellules caliciformes, se transforme en cellules à mucus, qui sont surtout abondantes dans le fond de la vésicule. Au bout de 3 ou 4 mois, les cellules sont aplaties et la sécrétion muqueuse s'arrête. Mais si l'on vide la vésicule de son contenu muqueux, les cellules reprennent leur caractère normal. Ces intéressantes expériences démontrent donc la parenté et même l'identité originelle des cellules épithéliales et des cellules à mucus, et établissent qu'au cours des processus dégénératifs, la muqueuse biliaire passe par un stade caliciforme avant d'arriver au stade d'atrophie définitive.

La section du sphincter d'Oddi ou l'abouchement des voies biliaires dans le tube digestif, amène une modification de l'épithélium vésiculaire, qui permet de donner à la sécrétion muqueuse sa véritable signification : sécrétion vestigiale, témoin de l'origine intestinale de l'arbre vecteur de la bile, susceptible de reviviscence lorsque les conditions embryonnaires se trouvent à nouveau réalisées par la suppression de la barrière qui assure l'exclusion du système biliaire. Ces conclusions cadrent avec les résultats qu'a obtenus Erdmann en cultivant la muqueuse vésiculaire.

(1) R. Bauer et Chinassi-Hakki. Le mucus de la vésicule biliaire. *La Presse Médicale*, 27 avril 1932, p. 650.

(2) P. Mallet-Guy, M. et A. Chambon et P. Crozat. Le mucus des voies biliaires, ses variations physio-pathologiques et sa signification fonctionnelle. *Lyon chirurgical*, 1936, p. 539.

RÔLE DE LA CIRCULATION SANGUINE DANS LA SÉCRÉTION BILIAIRE

Deux vaisseaux principaux venant se distribuer au foie, on est conduit à se demander lequel des deux est chargé d'apporter les matériaux de la bile. On a tenté de résoudre le problème en liant l'un ou l'autre : les résultats ont été quelque peu contradictoires.

La ligature de l'artère hépatique fut réalisée pour la première fois par Malpighi, qui constata que la sécrétion biliaire persiste encore après l'oblitération de ce vaisseau. Simon, de Metz, en 1828, obtint un résultat semblable sur le Pigeon, mais il ignorait que chez cet animal l'artère hépatique n'est pas la seule artère qui se rende au foie.

En 1856, Oré réussit à maintenir vivants des Chiens auxquels il avait pratiqué la ligature lente de la veine porte : dans ces conditions, la sécrétion biliaire continuait, et l'auteur en conclut que les éléments de la bile sont fournis par l'artère hépatique.

Les recherches ultérieures de Kottmeier, de Kuthe, semblèrent confirmer l'opinion de Simon ; celles de Chassagne vinrent, au contraire, appuyer la théorie d'Oré.

En 1862, Schiff reprit la question et reconnut que la ligature de toutes les artères qui se rendent au foie n'arrête pas la sécrétion biliaire ; la ligature lente de toutes les veines la supprime infailliblement. Ce serait donc la veine porte qui aurait le rôle principal dans la production de la bile, et cette conception a été appuyée par les expériences ultérieures, notamment par celles de Asp, de Schmulewitsch et de Röhrig. En pratiquant la ligature d'une des branches de division de la veine porte, on voit la sécrétion biliaire cesser ou diminuer dans le territoire irrigué par cette branche. Réciproquement, dans quelques cas où la ligature de l'artère hépatique n'a pas entraîné une mort trop rapide, la sécrétion biliaire a persisté (de Dominicis). Pourtant l'artère hépatique peut, jusqu'à un certain point, suppléer la veine porte : la sécrétion biliaire diminue quand on comprime la veine ; elle ne subit pas de changement quand on comprime l'artère ; elle s'arrête quand on comprime simultanément la veine et l'artère.

En augmentant légèrement la pression dans le foie, par exemple, en liant l'aorte abdominale au-dessous du tronc cœliaque, on stimule un peu la sécrétion biliaire. Mais, il ne faudrait pas exagérer le rôle de la pression dans la formation de la bile ; la ligature de la veine cave ascendante, au-dessus de l'embouchure des veines hépatiques, détermine une congestion énorme du foie, et pourtant la sécrétion diminue et finit même par s'arrêter.

TRANSFORMATION DE LA BILE DANS L'INTESTIN

La bile, ainsi formée aux dépens des éléments qu'amène la veine porte, se déverse et se décompose dans l'intestin. La bilirubine est transformée, au moins partiellement, en urobiline ou stercobiline et en un chromogène de cette substance. Une partie passe dans les matières fécales ; une autre est absorbée et amenée au foie, qui l'arrête.

La présence de la bilirubine indique un trouble pathologique ; normalement tout le pigment est transformé en hydrobilirubine. La bilirubine reste dans les matières quand le cheminement est trop rapide et au cours de certains troubles intestinaux d'ailleurs mal déterminés. Au contact d'un réactif contenant, pour 100 centimètres cubes d'eau, 3 gr. 5 de sublimé et 1 centimètre cube d'acide acétique, la bilirubine devient verte et l'hydrobilirubine devient rouge. Cette réaction est fréquemment appliquée à l'analyse des matières fécales du nourrisson. Les colorations roses et rouges répondent à la présence de stercobiline. Les réactions vertes indiquent la présence de bilirubine; c'est la réaction normale chez les jeunes enfants au sein jusqu'à 3 et 4 mois ; chez les nourrissons au biberon, c'est l'indice d'une manifestation pathologique. En cas d'acholie pigmentaire, la réaction est jaune, grise ou même blanche et comporte un pronostic très sombre.

Nous avons déjà dit que le cholestérol se retrouve en grande partie dans les matières à l'état de stercostérol. Quant aux acides biliaires, ils se transforment dans la dernière portion de l'intestin grêle et dans le gros intestin. Ils se dédoublent en taurine ou glycocolle et acide cholalique. Ce dernier se transforme, au moins partiellement, en dyslysine. Les matières fécales du Chien renferment de l'acide cholalique, de l'acide choloïdique et de la dyslysine ; mais on n'y trouve ni acide taurocholique, ni taurine. Au contraire, dans les excréments du Bœuf, il y a encore de l'acide glycocholique, plus difficile à dédoubler que l'acide taurocholique.

Ces diverses substances sont loin de représenter la totalité des sels biliaires ; les analyses de H. Seyler sur le Chien, de Bischoff sur l'Homme, établissent qu'on ne retrouve que le quart ou la dixième partie de la quantité sécrétée. On est donc conduit à se demander ce que devient le reste des éléments de la bile. Or, de nombreuses expériences établissent que la bile, ou plutôt ses produits de dédoublement, sont résorbés par la veine porte et arrêtés de nouveau par le foie : il y a donc un va-et-vient incessant de la bile entre le foie et l'intestin ; c'est ce qu'on a appelé la circulation entéro-hépatique.

Circulation entéro-hépatique. — Schiff, à qui l'on doit cette conception, introduit de la bile de Bœuf dans l'intestin d'un Cobaye et constate que le pigment et les acides qu'elle renferme sont arrêtés par le foie et éliminés par la bile.

Ces faits ont été confirmés par un grand nombre d'expérimentateurs, notamment par Rosenkranz, Paschkis, Baldi, Prévost et Binet, Weiss. Injectant dans la veine mésaraïque d'un Chien, dont le canal cystique était lié, 2 centimètres cubes de bile dilués dans 6 centimètres cubes d'eau salée, Sadi-Nazim et F. Usuelli ont constaté une notable augmentation de la sécrétion biliaire, qu'ils ont mise en évidence au moyen d'un compte-goutte enregistreur. Si Röhrig n'a pas vu la bile injectée dans la veine porte être arrêtée par le foie, c'est, comme le fait justement remarquer Huppert, parce que l'injection était poussée trop vite. En opérant lentement, nous avons également réussi à mettre en évidence cette action d'arrêt du foie. Foster, Whipple et Hooper faisant ingérer de la bile à un Chien porteur d'une fistule biliaire, constatent qu'en l'espace de 4 heures, 90 o/o du taurocholate ainsi introduit en excès se retrouvent dans la bile.

Les très intéressantes expériences de Stadelmann établissent que l'ingestion de la bile ou des sels biliaires augmente la quantité d'eau et d'acides biliaires excrétés, mais n'agit pas sur l'élimination des pigments. Le maximum d'excrétion des sels se produit de 12 à 24 heures après l'ingestion ; le maximum d'excrétion de l'eau de 24 à 36 heures. L'augmentation de l'eau excrétée est due à une excitation des cellules hépatiques par les acides biliaires.

Les recherches de Blankenhorn (1) tendent à démontrer que le pigment biliaire n'est pas résorbé dans l'intestin. On n'en trouve pas dans le sang du Chien, même dans le sang de la veine porte. Six Chiens ayant ingéré de la bile, on ne décela du pigment dans la veine jugulaire que chez un seul animal. Par contre, la lymphe contient de la bilirubine dans un tiers des cas.

Cependant le foie est capable d'arrêter les pigments biliaires circulant dans le sang ; les recherches de Tarchanoff le démontrent. Une ingénieuse expérience de Wertheimer met bien cette propriété en évidence : ce physiologiste a reconnu que de la bile de Mouton injectée à un Chien, est rejetée en nature par le foie de l'animal en expérience ; il suffit, en effet, d'examiner la bile du Chien au spectroscope pour y trouver, au bout de 10 minutes déjà, le spectre caractéristique de la bile étrangère.

Malgré quelques réserves, on peut admettre une circulation de la bile du foie vers l'intestin et de l'intestin vers le foie ; seulement il y a un déficit dans le tube digestif ou un défaut de résorption de certains éléments tels que les pigments ; le déficit est comblé par les produits de l'organisme, dont dérivent les éléments de la bile. Il faut bien remarquer, d'ailleurs, que le foie n'opère pas une simple filtration de la bile résorbée. Ce qui rentre dans la circulation, ce sont les produits de dédoublement des éléments biliaires que la cellule hépatique recombine par une nouvelle synthèse. Quelques physiologistes se refusent à admet-

(1) Blankenhorn. On the absorption of bile pigment from the intestine. *The Journal of exp. Medicine*, 1927, t. XLV, p. 195.

tre un tel processus et pensent que les substances résorbées sont vouées à une destruction ou à une élimination rapide. L'acide cholalique se dédoublerait en acide carbonique et eau ; le glycocolle formerait de l'acide hippurique et de l'urée ; la taurine se transformerait en sulfate. A quoi on peut répondre que si on fait ingérer à un Chien du glycocolle et de l'acide cholalique, le foie réunit ces éléments pour former du glycocholate de soude qui passe dans la bile. Or, dans les conditions normales, la bile de Chien ne contient pas de glycocholate. Il faut donc admettre que l'acide biliaire a été formé par une véritable synthèse.

La théorie de la circulation entéro-hépatique s'étend à la plupart des substances que la bile renferme et qu'elle déverse dans l'intestin : le cholestérol qui dans la veine porte protège les hématies contre l'action dissolvante des savons ; l'iode dont la bile déverse de 32 à 82 γ en 24 heures et dont on ne retrouve dans les matières fécales que de 2 à 11 γ.

Influence du système nerveux. — Le système nerveux influence la sécrétion biliaire par les modifications vaso-motrices qu'il détermine et par une action directe sur les cellules hépatiques.

L'excitation du pneumogastrique, soit dans la région cervicale, soit au niveau du cardia, détermine une augmentation de la sécrétion biliaire. Le système orthosympathique produit un effet inverse : l'excitation des nerfs splanchniques ou des filets entourant l'artère hépatique diminue la sécrétion.

On ne sait rien des centres qui peuvent intervenir dans la production de la bile. Bochefontaine avait vu diminuer la sécrétion biliaire à la suite de l'excitation faradique du gyrus sigmoïde. Il ne s'agit pas là d'une véritable localisation cérébrale ; on a décrit un grand nombre de centres sécrétoires dans l'écorce, mais, comme l'a fait remarquer François Franck, leur excitation détermine des effets analogues à ceux qui suivent l'excitation de toute surface sensible. En effet, la bile devient moins abondante quand on excite la moelle cervicale ou un nerf mixte, le crural ou le sciatique, par exemple ; on obtient un effet inverse, quand on sectionne la moelle cervicale (Röhrig).

VARIATIONS DE LA SÉCRÉTION BILIAIRE

La sécrétion biliaire apparaît de bonne heure chez le fœtus ; elle s'établit avant la fonction glycogénique. Dans l'espèce humaine, elle commence vers le troisième mois ; à ce moment, Zweifel a trouvé, dans l'intestin, des acides et des pigments biliaires, mais la sécrétion est peu abondante et, jusqu'au cinquième ou au sixième mois, la vésicule ne contient guère que du mucus ; à partir de cette époque, le foie sécrète

une assez forte quantité de bile qui se déverse dans l'intestin et contribue à la formation du méconium. Chez le nouveau-né, la bile est riche en urée (Schutzenberger).

La sécrétion biliaire présente chez l'adulte des variations très considérables ; d'une période de 2 heures à une autre période semblable, elle peut, sans cause appréciable, varier du simple au double et au triple. Il est donc difficile de déterminer l'influence des divers facteurs qui modifient la sécrétion ; on est pourtant arrivé, dans cette voie, à quelques résultats intéressants.

Il est établi que le *jeûne* diminue la production biliaire. Lukjanow, par des expériences sur des Cobayes, privés d'aliments, constata que la quantité de bile sécrétée augmente légèrement tout d'abord ; puis, elle s'abaisse rapidement, et, quand l'amaigrissement atteint 34,46 o/o du poids du corps, elle est 2,7 fois moins considérable qu'auparavant. Mais, les matières solides, tout en tombant au-dessous du taux normal, diminuent moins rapidement que l'eau, il en résulte que la quantité relative s'accroît et que la bile devient plus épaisse. Les sels biliaires, les graisses, la lécithine, le cholestérol se trouvent en excès ; c'est surtout sur les pigments que porte l'augmentation ; aussi la bile des animaux qui ont subi un long jeûne, est-elle analogue à la bile des animaux empoisonnés par des substances qui détruisent les hématies : elle est plus foncée et plus épaisse. Kunkel prétend même qu'elle peut obstruer les canaux et devenir une cause d'ictère, mais c'est là une éventualité tout à fait exceptionnelle.

L'étude du *jeûne*, qui est une étude préalable indispensable, a été reprise par Pavel et L. Ravdan (1) et tout récemment par Baltaceano et Vasiliu (2).

D'après Pavel et Ravdan, le jeûne diminue la sécrétion biliaire qui tombe au tiers ou au quart du taux normal. La proportion des pigments et des sels s'élève, mais la quantité totale est diminuée. La reprise de l'alimentation accroît la sécrétion biliaire. Cet accroissement est surtout marqué 1 h. 1/2 après le repas et se prolonge pendant 5 heures.

Opérant sur des Chiens, dont ils supprimaient l'alimentation, mais auxquels ils laissaient de l'eau à boire, Baltaceano et Vasiliu ont constaté que la sécrétion urinaire s'élève, tandis que la sécrétion biliaire tombe brutalement dès les premiers jours. La viscosité devient progressivement plus forte et, du chiffre normal 1,1-3,3, atteint 10-12 entre le 10ᵉ et le 17ᵉ jour. La quantité de cholestérol augmente et, quand les animaux sont mis à l'inanition absolue sans ingestion d'eau, peut atteindre 1-6 grammes o/oo. Le résultat est en rapport avec la fonte massive des tissus. Si l'on donne de l'eau, la proportion est moindre :

(1) J. Pavel et L. Ravdan. Contributiuni la Studiul experimental al secretiei biliare. *Spitalul*, Bucaresti, Feb. 1930.

(2) G. Baltaceano et C. Vasiliu. La relation entre le débit biliaire et urinaire dans l'inanition. *Soc. de Biologie*, 1936, t. CXXIII, p. 846 ; Les modifications de la composition de la bile dans l'inanition. *Ibid.*, 1937, t. CXXVI, p. 715.

600-900 milligrammes 0/00 ; c'est que le cholestérol continue à jouer son rôle dans l'équilibre hydrique des tissus. Les sels biliaires diminuent et tombent du chiffre normal 10-20 grammes 0/00 à 1-5 grammes ; la concentration des pigments passe de 1/10.000 ou 1/5.000 à 1/2.000 et 1/1.000. Les sels minéraux ne varient pas d'une manière sensible.

L'*alimentation* produit évidemment l'effet inverse du jeûne, elle augmente la sécrétion biliaire. Mais, si l'on ne veut pas s'en tenir à cette formule générale et si l'on veut pénétrer dans l'étude des détails, on trouve les résultats les plus contradictoires.

Bidder et Schmidt prétendent que la sécrétion atteint son maximum de 13 à 15 heures après le repas ; Kölliker et Müller disent que c'est tantôt de 3 à 5 heures, tantôt et le plus souvent de 6 à 8 ; Cl. Bernard vers la septième heure ; Arnold la quatrième ; Wolff admet une première augmentation au bout de 2 ou 4 heures, une deuxième au bout de 8 ou 10 ; Heidenhain soutient également qu'il y a deux périodes d'accroissement, mais il les fixe, la première entre 3 et 5 heures, la deuxième entre 13 et 15 ; Stadelmann trouve que le maximum de la sécrétion survient de 5 à 8 heures après le repas, le minimum 1 ou 2 heures plus tard, avec un deuxième minimum au bout de 11 ou 12 heures. D'un autre côté, Rosenberg prétend qu'en mettant les animaux à jeun, on observe une augmentation de la bile aux mêmes heures que lorsqu'on les nourrit. Dastre n'admet pas non plus l'influence des repas, ou plutôt il pense qu'elle ne se fait sentir qu'au bout de 10 ou 14 heures ; elle est en rapport avec l'élaboration que subissent dans le foie les produits de la digestion. D'après ce physiologiste, il existerait un premier maximum de sécrétion biliaire le matin vers 9 heures, et un deuxième, le soir entre 9 et 11 ; il y aurait deux minima, l'un à 11 h. 1/2, l'autre à 6 h. 1/2, correspondant aux heures des repas. Chez une femme atteinte de fistule biliaire, Salle constata que l'écoulement de la bile était surtout abondant de 1 à 3 heures après les repas et diminuait considérablement pendant la nuit.

L'influence des divers aliments sur la sécrétion biliaire a été étudiée par un grand nombre d'expérimentateurs et, en ces dernières années, par Leites et Jussin (1).

Les résultats sont assez discordants, car, suivant la remarque de S. Leites et Jussin, les modifications sécrétoires dépendent bien plus de l'état fonctionnel du foie que de la nature des aliments.

La plupart des expérimentateurs admettent que l'eau exagère la production de la bile, qu'on l'injecte dans les veines ou qu'on la fasse ingérer (Röhrig, Prévost et Binet). Stadelmann n'est pas de cet avis ; l'eau tiède ne modifie pas la sécrétion biliaire ; l'eau froide l'augmente, soit par suite d'une action réflexe, soit en activant la circulation sanguine dans le système porte.

(1) S. LEITES und W. JUSSIN. Veränderungen des Gallenschemismus und der Gallensekretion bei alimentären Belastungen. *Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie*, 1933, t. CXLIX, pp. 365-384.

Les glucides font monter la sécrétion biliaire d'environ un tiers. Ils élèvent quelque peu la concentration des acides biliaires pendant 3 heures ; puis, pendant les 2 heures suivantes, ils en amènent la diminution.

Les matières protéiques ont plus d'influence ; elles augmentent la quantité de bile en même temps que la teneur en pigment et en sels. L'expérience directe démontre d'ailleurs que les albumoses et les peptones introduites dans le duodénum se comportent comme de véritables cholagogues (Iwanaga, Pavlov). Elles agissent de même quand on les injecte dans les veines (Braudgendes).

En maintenant des Chiens à un régime carné, on observe une augmentation de la sécrétion biliaire qui commence au bout de 2 ou 3 jours et persiste 2 et 3 jours après la cessation du régime.

Le rôle des lipides est fort discuté : d'après Bidder et Schmidt, dont les expériences ont été confirmées par Prévost et Binet, les animaux nourris avec de la graisse ne sécrètent pas plus de bile que les animaux à jeun. Wolff trouve que l'alimentation par les matières grasses fournit le minimum de bile ; la quantité augmente si l'on donne du pain ou du riz ; elle atteint son maximum, si l'on a recours à un régime mixte. Beaucoup de thérapeutes pensent que l'huile d'olive fait sécréter la bile et en conseillent l'usage dans le traitement de la lithiase biliaire. Les expériences de Rosenberg semblent apporter un appui à cette opinion, mais elles n'ont pas été confirmées par Mandelstamm, ni par Thomas. Tout au plus, peut-on admettre que l'ingestion de l'huile d'olive favorise l'évacuation de la vésicule biliaire (Ramond, Grailly).

D'après Chabrol et Charonnat, l'acide oléique et l'oléate de soude auraient la propriété de provoquer une abondante sécrétion de bile. Les autres sels d'acides gras n'auraient pas le même effet.

Leites et Jussin disent que le beurre diminue la sécrétion biliaire ; les huiles de chènevis et de lin, le nucléinate de sodium et la nucléine élèvent un peu la concentration des acides biliaires.

Ces quelques exemples montrent quelle incertitude règne encore sur l'influence de l'alimentation. Peut-être les résultats discordants s'expliquent-ils pour une bonne part par l'intervention de la périodicité fonctionnelle, dont nous devons la connaissance aux travaux de Forsgren. Il serait donc intéressant de reprendre l'étude de la question, en tenant compte de cette influence.

L'étude de l'alimentation conduit à un nouveau problème. L'arrivée du bol alimentaire acide dans le duodénum provoque une abondante sécrétion de suc pancréatique. En est-il de même de la sécrétion biliaire ? Les résultats ont été assez contradictoires. Cependant, il semble démontré aujourd'hui, que la sécrétine, en même temps qu'elle provoque une abondante sécrétion du suc pancréatique, augmente la sécrétion biliaire : ainsi pourraient agir, par l'intermédiaire de cette hormone, les acides que l'estomac déverse dans le duodénum ou qui y prennent naissance par décomposition des graisses neutres.

En accord avec ces résultats, Dobreff et Nitzescu ont montré que

l'injection intraveineuse de sécrétine est suivie d'une augmentation de la sécrétion biliaire, qui s'élève pendant 3 heures environ pour revenir à la normale au bout de 4 ou 5 heures. L'influence de la sécrétine est annihilée par le sulfate d'atropine.

Mellanby et Still ont confirmé ces résultats ; ils ont admis, le premier une action indirecte par l'intermédiaire du pancréas, le second une action directe sur le foie.

J. La Barre et R. Goffin ont montré que la sécrétine renferme au moins deux hormones ; l'une possède un pouvoir sécrétoire, c'est l'*excrétine* ; l'autre, l'*incrétine*, exerce une action hypoglycémiante. Seules, la sécrétine et l'excrétine augmentent la sécrétion biliaire. Elles continuent à agir sur les animaux dont on a lié le canal pancréatique 25 jours auparavant, de façon à atrophier les acini. Il s'agit donc bien, comme l'avait dit Still, d'une action directe sur le foie, ce qui conduit à admettre l'existence d'une hormone duodéno-biliaire.

Il est une autre substance, souvent rangée parmi les hormones, qui intervient dans la sécrétion biliaire, c'est l'*histamine*. Baltaceano et Vasiliu, en injectent 5 milligrammes sous la peau de Chiens porteurs d'une fistule biliaire. La sécrétion augmente brusquement, et atteint son maximum vers la deuxième heure : le volume de la bile devient de quatre à six fois supérieur à la normale. L'action est due à une suractivité des cellules hépatiques, dont témoignent la congestion et l'augmentation de volume du foie.

Parmi les autres hormones, il faut citer l'adrénaline et la thyroxine qui, d'après S. Leites, diminuent la sécrétion biliaire. Les extraits hypophysaires sont sans influence.

Il était important de rechercher ce que pouvait faire l'alimentation par des tissus ou des organes capables d'exercer une action hormonale. Smith et Whipple ont abordé le problème en opérant sur des Chiens porteurs d'une fistule biliaire permanente. Ils leur font ingérer du foie, des reins et des muscles et constatent une augmentation de la sécrétion. La caséine et l'albumine d'œuf données avec du sucre amènent une diminution de la sécrétion biliaire.

Baltaceano et Vasiliu ajoutent du foie au régime alimentaire et observent une augmentation de la sécrétion biliaire, qui persiste pendant quelques jours après la suppression de cette opothérapie hépatique. C'est surtout l'excrétion de l'eau qui est plus abondante, car la bile émise dans ces conditions contient moins de cholestérol, de sels biliaires, de pigments et de matières minérales, celles-ci se fixant plus facilement dans les diverses parties de l'organisme. Le régime alimentaire, additionné de pancréas frais, amène une augmentation de la bile, dans la proportion de 15 à 20 o/o. On note en même temps une élimination plus abondante des sels biliaires et des substances minérales, une diminution des pigments, des variations en plus ou en moins du cholestérol. Mais l'administration du pancréas ne peut être prolongée trop longtemps, car elle entraîne la mort au bout de 10 à 12 jours. Les ferments conte-

nus dans le pancréas semblent, en effet, produire des altérations hépatiques.

A côté des influences alimentaires et sécrétoires qui sont d'ordre chimique, il faut admettre des influences d'ordre mécanique. C'est ainsi que la distension de l'estomac ralentit ou arrête la sécrétion biliaire ; celle-ci reprend et s'intensifie quand le trouble a cessé (Bizard et Boulet). La distension de l'intestin influence peu la sécrétion biliaire ; le plus souvent elle l'accélère (Hermann et Morin).

Cholagogues et cholérétiques. — L'intérêt qui s'attache, pour la pratique, à l'étude des substances capables d'augmenter la sécrétion biliaire ou de favoriser l'excrétion de la bile, explique le grand nombre de travaux que cette question a suscités. Nous citerons surtout les recherches de Röhrig, Rutterford et Vignal, Lewaschew, Rosenberg, Ehrenberger et Bonne, Baldi et Paschkis, Prévost et Binet, Brugsch et Horsters, Sato, Smith et Whipple, Chabrol (1). Les résultats ont été contradictoires, car la technique est difficile et l'appréciation délicate. Deux méthodes peuvent être utilisées. L'une, applicable à l'Homme, consiste à introduire dans le duodénum, au moyen d'une sonde, la solution dont on veut étudier les effets et à recueillir le liquide qui s'écoule sous son influence. L'autre, applicable aux animaux, exige une opération préalable, l'établissement d'une fistule biliaire, temporaire ou permanente. Il semble, dès lors, facile de déterminer l'action des diverses substances toxiques et médicamenteuses. Mais les recherches de Stadelmann ont montré combien est variable la quantité de bile sécrétée dans les conditions en apparence les plus semblables et la notion du rythme fonctionnel périodique vient apporter un nouvel élément de trouble dont il sera indispensable de tenir compte à l'avenir.

Une autre difficulté provient de la distinction qu'il faut établir, fort importante mais fort difficile, entre les *cholagogues* qui libèrent la vésicule et les voies biliaires de leur contenu, et les *cholérétiques*, qui augmentent la sécrétion biliaire.

Il est une substance dont le pouvoir cholérétique est reconnu par tous les savants, c'est la bile elle-même. Qu'on injecte de la bile totale, des extraits ou des sels biliaires, on obtient toujours une augmentation de la sécrétion ; de même que l'urée est le diurétique physiologique par excellence, les sels biliaires constituent le plus puissant des cho-

(1) On trouvera les renseignements nécessaires et la bibliographie dans les ouvrages et articles suivants :

Milhaud. Les cholagogues. *Journal de médecine de Lyon*, 20 août 1930, p. 477.

Dany. Du vidage de la vésicule biliaire et de quelques interpendances bilio-duodénales. *Thèse de Paris*, 1934.

Chabrol. *Les ictères*, 1932 ; *La thérapeutique cholagogue*, 1934.

R. de Grailly, P. Dervillée, Mandillon et Caris. L'évolution de la doctrine des cholagogues. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, 1935, p. 727, 747, 761, 780.

lérétiques. L'injection intraveineuse de 2 grammes de glycho- ou de taurocholate de sodium peut tripler la sécrétion biliaire. Cette action des sels biliaires est en rapport avec leur constitution chimique. Les substances possédant un pouvoir cholérétique bien net sont des corps cycliques contenant le noyau indène (sels biliaires), le noyau indol (isotine et tryptophane) ou le noyau pyrrol (proline).

En tête des cholérétiques, on peut placer l'atophan, ou acide phénylquinoléinecarbonique, dont l'action a été démontrée par J. Brugsch et H. Horsters (1). Donné à des Chiens par la voie gastrique, injecté dans les muscles ou introduit dans les veines, ce produit augmente la sécrétion de la bile dans la proportion de 8 o/o à 800 o/o. En même temps s'élève le résidu sec. Ce n'est pas un simple cholagogue : c'est un cholérétique. K. Grunenberg et H. Ullmann, opérant sur des Hommes auxquels ils pratiquaient le tubage duodénal, ont confirmé ces faits et constaté une augmentation notable de la bile et des pigments, en même temps qu'une diminution des pigments biliaires contenus dans le sang. Mais le produit n'est pas inoffensif ; il a provoqué de l'ictère et même de l'ictère grave.

La quinine ou méthoxycupréine et l'eucuprine ou isoamylhydrocupréine renferment, comme l'atophan, le radical quinoléine dans leur molécule. Elles possèdent toutes deux une action cholérétique, mais moins marquée. Au contraire, la quinidine et l'iso-octylhydro-cupréine diminuent, d'après Brugsch et Horsten, la sécrétion biliaire.

Ces constatations mettent en évidence l'influence de la constitution moléculaire. C'est ce qui ressort également des expériences de Chabrol.

En supprimant de l'atophan le groupement phényle et l'élément azote, on obtient l'acide naphtalène carbonique ou acide naphtoïque et un dérivé oxydé, l'acide oxynaphtoïque. Ces substances, bien étudiées par Chabrol et ses collaborateurs, sont susceptibles de tripler le volume de la bile pendant 3 et 5 heures consécutives, provoquant en même temps une abondante excrétion de matériaux solides. Nous renvoyons au mémoire de ces auteurs (2) pour l'étude des différents cholérétiques de la série aromatique et des rapports qui existent entre leur constitution chimique et leur action. Leurs travaux conduisent à la conclusion suivante : Les propriétés cholérétiques ne sont point l'apanage exclusif d'une série particulière d'acides aromatiques ; leur principal support est le groupement carboxyle, ayant comme adjuvants : la fonction phénol, le nombre des noyaux et le poids de la molécule.

On cite souvent l'acide salicylique ou plutôt le salicylate de sodium comme un puissant cholérétique. L'acide salicylique est, comme on sait, de l'acide orthoxybenzoïque. Or, l'acide benzoïque n'exerce aucune

(1) T. Brugsch und H. Horsters. Cholerese und choleretica. *Klin. Wochenschrift*, 1923, p. 1538.

(2) Chabrol, Charonnat, Maximin, Porin et Pietter. Recherches expérimentales sur l'action cholérétique des acides de la série aromatique. *La Presse Médicale*, 1930, pp. 433-436.

action. L'adjonction d'une fonction phenol (acide salicylique) est loin de lui conférer le pouvoir qu'on lui avait attribué autrefois : tout au plus observe-t-on une augmentation de fluidité de la bile.

Le métaoxybenzoate de soude est un peu plus actif : le paraoxybenzoate reste sans effet. Il semble donc que la position du groupement phénolique joue un rôle important.

Plusieurs plantes semblent douées d'un pouvoir cholérétique, parce qu'elles renferment des composés de la série aromatique : tels sont l'Artichaut et le Romarin. Petrowen a signalé le rôle cholagogue des substances qui peuvent se sulfo-conjuguer dans le foie, comme le phénol et le gaïacol. Le thiocol, qui est du sulfo-gaïacol, est sans influence.

Parmi les substances minérales, on cite toujours les sels de mercure, en tête desquels on place le calomel. Il semble que cette opinion soit inexacte. Un seul produit mercuriel peut être considéré comme étant à la fois un diurétique et un cholérétique, c'est le neptal, solution dans l'eau salée de l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétylsalicylique. Le sulfate de magnésium exerce une action très spéciale : injecté dans les veines, il inhibe la sécrétion hépatique ; introduit dans le duodénum, il provoque, semble-t-il, le développement d'une hormone analogue à la sécrétine.

A l'inverse des substances précédentes, il en est qui diminuent la sécrétion biliaire : tels sont les diurétiques par suite de la soustraction d'eau qu'ils entraînent. L'injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes d'une solution d'adrénaline diminue la sécrétion biliaire, ce qui est en rapport avec la vaso-constriction hépatique. On peut encore mentionner, comme diminuant la sécrétion biliaire, l'acétate de plomb, l'iodure de potassium, le sulfate de cuivre, l'atropine. Pavel a recherché l'influence de la morphine, ce qui était d'autant plus intéressant que cet alcaloïde est souvent utilisé dans le traitement des coliques hépatiques. Morat avait déjà fait remarquer que, chez les morphinomanes, la sécrétion biliaire était diminuée ; ainsi s'expliquaient la constipation et la décoloration des matières. Les expériences très précises de I. Pavel (1) établissent que, chez le Chien, l'injection sous-cutanée d'une faible dose, 1 ou 2 centigrammes, fait diminuer au bout de 10 ou 12 minutes la sécrétion biliaire, qui parfois est complètement tarie au bout de 2 ou 3 heures pour reprendre vers la cinquième heure et revenir lentement à la normale. La bile ainsi produite est riche en mucus et sa concentration explique qu'elle soit de couleur foncée, malgré la diminution de l'excrétion pigmentaire. Si l'on répète l'injection de morphine plusieurs jours de suite, les résultats ne se modifient pas. D'après Baltaceano et Vasiliu, l'héroïne agit comme la morphine par intoxication des cellules hépatiques.

(1) I. Pavel, Milion et Radvan. L'action de la morphine sur le foie. *Soc. de Biologie*, 1929, t. CII, p. 131 ; *Paris Médical*, 9 août 1930.

Les éliminations par les voies biliaires. — Un grand nombre de substances, sels minéraux, matières organiques, matières colorantes, passent dans la bile. On y a trouvé des sels de cuivre, sulfate (Cl. Bernard) et albuminate (Feltz et Ritter) ; de l'acétate de plomb (Annuschat) ; du citrate et du lactate de fer (Paganuzzi, Bouchard et Roger) ; des sels solubles de mercure (Autenrieth et Zeller), de manganèse, d'antimoine, d'étain, d'argent, de zinc (Lussana), de cadmium (Marmé). Caujolle (1) a démontré l'élimination par la bile du cobalt, injecté à l'état de chlorure et du molybdène utilisé à l'état de molybdate de sodium. L'élimination augmente si l'animal a été anesthésié par le chloralose qui est un cholérétique, elle diminue si on emploie un mélange de pantopon et de somnifène.

D'après Mösler, l'arsenic s'accumule dans le foie, mais ne passe pas dans la bile. On a encore signalé la présence, dans cette sécrétion, de l'iodure de potassium (Cl. Bernard, Mosler), du chlorate (Isambert), du ferrocyanure (Bouley et Colin) et du sulfocyanure de potassium (Peiper). Le salicylate de soude, qui est en même temps un cholagogue, passe en abondance dans la bile et cette propriété a été utilisée par les thérapeutes contre les infections biliaires. Nous pouvons citer encore des substances aromatiques, comme la térébenthine (Cl. Bernard) et le phénol (Peiper) ; des bases comme la caféine (Strauch), des alcaloïdes, mais seulement à l'état de traces, parmi lesquels la strychnine (Jacques) et la curarine (Lussana). Avec la quinine les résultats ont été contradictoires, positifs dans les recherches d'Albertini et Ciotto, négatifs dans celles de Cl. Bernard, Mosler, Jacques. Signalons encore le passage du glucose (Cl. Bernard) et même de l'albumine (Mosler). T. Brugsch et H. Horsters pensent que la bile peut éliminer en abondance les déchets de l'organisme : elle serait capable de suppléer à la déficience de la sécrétion rénale.

En rejetant une quantité plus ou moins grande de sels alcalins, la bile contribuerait aussi au maintien de l'équilibre acide-base du sang.

Un intérêt spécial s'attache à l'élimination des matières colorantes par la sécrétion biliaire. Les recherches de Diakanow, Heidenhain, Chrzonsczewsky, Husson, Feltz et Ritter, y ont démontré le passage du sulfindigotate de sodium, de l'indigo carmin, du carminate d'ammoniaque, du bleu de Berlin, du bleu et du rouge d'aniline. Heidenhain y a décelé la matière colorante de la rhubarbe et Wertheimer la chlorophylle. Une partie du pigment végétal s'élimine à l'état de phylloérythrine, tandis que l'urine renferme une substance rouge fluorescente.

Des travaux récents ont permis de suivre la marche des matières colorantes. Celles-ci sont fixées par les cellules de Kupffer, comme l'a démontré Ribbert en 1904 ; puis elles sont rejetées par la bile. On ne les voit pas dans les cellules hépatiques parce qu'elles y sont réduites

(1) F. CAUJOLLE. L'élimination biliaire du cobalt. *Soc. de Chimie biologique*, 1936, pp. 1081-1090 ; L'élimination biliaire du molybdène. *Ibid.*, 1937, pp. 827-836.

et transformées en chromogènes incolores. En injectant du bleu de méthylène dans la cavité abdominale de Grenouilles, Florentin a vu, 24 heures plus tard, les cellules de Kupffer bourrées de granulations bleues. Les cellules hépatiques sont incolores. La matière colorante y est donc réduite ; elle subit une oxydation et reprend sa teinte dans les canaux excréteurs. Le bleu de méthylène se trouve dans les solutions sous deux états : à l'état de grains visibles au microscope et doués de mouvements browniens qui restent fixés dans les cellules de Kupffer et à l'état de granules colloïdaux ultra-microscopiques qui sont rapidement éliminés. On utilise souvent en physiologie la solution d'hématoxyline de Delafield à 30 o/o ; injectée dans les veines, elle donne une coloration d'un bleu violacé aux cellules de Kupffer, coloration élective et très stable.

Une distinction importante doit être faite d'après la nature basique ou acide des colorants. En injectant à des Crapauds (*Bufo arenarum*) des colorants vitaux, bleu de trypan, lithio-carmin, rouge neutre, bleu du Nil, E. de Robertis et Resta ont constaté que les colorants basiques remplissent rapidement les cellules de Kupffer, puis ils passent dans les cellules hépatiques et de celles-ci dans les voies biliaires. Les colorants acides sont longtemps retenus dans le système réticulo-endothélial du foie.

L'aptitude des cellules de Kupffer à fixer les particules en suspension a donné le moyen de les bloquer et d'inhiber ainsi momentanément leur action. On emploie dans ce but une suspension d'encre de Chine. On utilise aussi les suspensions de cuivre électro-colloïdal ; mais ce dernier corps, en raison de ses propriétés électro-négatives, détermine des lésions cellulaires intenses.

On peut profiter aussi du pouvoir fixateur des cellules de Kupffer pour les rendre visibles à la radioscopie ; c'est ce qu'on obtient avec le dioxyde de thorium colloïdal.

En éliminant par les voies biliaires diverses substances contenues dans le sang, le foie joue un rôle protecteur important. Il agit conjointement avec le rein ; mais chaque organe exerce une action élective et, dans certains cas, tous deux sont amenés à collaborer. Chailley-Bert, P. Girard et Peyre injectent dans les veines de l'éosinate de césium. La substance est rejetée par la bile ; puis, reprise par les chylifères, elle est éliminée par l'urine. Mais si la bile est rejetée au dehors, l'élimination rénale ne se produit plus ; si, au contraire, on mélange la substance colorante à de la bile, même à de la bile desséchée, le rein peut agir de nouveau. La bile est donc indispensable au fonctionnement rénal.

Continuant leurs intéressantes recherches, Chailley-Bert et ses collaborateurs ont étudié comparativement l'élimination par les voies biliaires et par les voies urinaires et sont arrivés aux résultats suivants :

	Temps d'élimination par	
	la bile	*l'urine*
Fluorescine.	5 m.	29 m.
Éosinate de sodium	5 m.	1 h. 27 m.
Érythrosinate de sodium . .	7 m.	44 m.
Érythrosinate de césium . .	5 m.	0 m.

Ainsi l'élimination par le rein, contrairement à ce qui se passe pour les voies biliaires, se fait d'autant moins bien que les molécules sont plus grosses.

Tous ces résultats sont intéressants, parce qu'ils comportent des applications pratiques. Il est facile de faire le tubage du duodénum, d'y recueillir les liquides rejetés par le foie et d'apprécier par la chromocholoscopie le pouvoir éliminateur de la glande.

Rosenthal et Falkenhauser se sont servis de bleu de méthylène qu'ils ont retrouvé dans le duodénum à l'état de leucodérivé, 35 minutes après une injection dans les veines, 45 minutes après une injection dans les muscles, de 60 à 70 minutes après une injection sous-cutanée. Au cours des affections hépatiques légères, l'élimination plus rapide, serait manifeste entre la 10e et la 40e minute. Heidenhain a obtenu des résultats analogues, mais il fait remarquer que l'élimination de la matière colorante par l'estomac vient souvent troubler l'expérience.

On a employé pour explorer le fonctionnement biliaire, outre le bleu de méthylène, le rouge du Congo (Lepehne) et l'indigo-carmin (Hatziegann, Lepehne, Hesse et Wörner). Ces substances sont délaissées depuis que Abel et Rowntree ont montré, en 1909, que la phénoltétrachlorphtaléine s'élimine exclusivement par les voies biliaires.

Il existe une relation remarquable entre la constitution de la phénolphtaléine et de ses dérivés et leur voie d'élimination. La phénolphtaléine s'élimine à la fois par l'urine et la bile. Si on remplace un groupe CO par le groupe SO^2, on obtient une phénolsulfonephtaléine qui est excrétée par le rein. Si au contraire on substitue un halogène à un atome H, la substance est rejetée par le foie.

La phénoltétrachlorphtaléine colore la bile en rouge, et l'examen des matières fécales permet de retrouver chez l'Homme normal de 30 à 50 o/o de la quantité introduite. Si le foie est malade, la proportion n'est plus que de 6 à 25 o/o et une partie de la matière colorante passe dans l'urine. Ces faits ont été confirmés par les expériences que Whipple, Masson et Peightal ont réalisées comparativement sur des Chiens normaux et sur des Chiens intoxiqués par le chloroforme ou le phosphore.

Puisqu'il s'agit de déterminer l'élimination du colorant par la bile, mieux vaut opérer sur le contenu du duodénum. Mc Neel y trouve la matière colorante de 14 à 20 minutes après son administration et constate un fort retard dans les cas d'affections biliaires. Piersol et Bockus ont précisé avec soin la méthode. Ils injectent 0 gr. 15 du colorant dans une veine en laissant couler le contenu du duodénum dans une

solution de soude à 40 o/o. De cette façon on saisit facilement le moment où commence l'excrétion et on en peut suivre les variations. Chez les sujets normaux, la teinte rose apparaît au bout de 11 minutes et la quantité recueillie est d'environ 22 milligrammes. Chez les malades dont le foie est manifestement altéré, l'apparition se produit vers la 23e minute et l'excrétion n'atteint souvent que 3 milligrammes.

Au lieu de rechercher la phtaléine tétrachlorée dans le duodénum, il est beaucoup plus simple d'examiner le sérum sanguin. C'est la méthode proposée par Rosenthal et bien étudiée en France par Fiessinger (1).

Aujourd'hui, à la suite des travaux de Kerr, Delprat, Ebstein et Duniewitz, on utilise surtout le rose bengale (diiodotétrachlorfluorescéine) dont Fiessinger a réglementé l'emploi. On se sert d'une solution à 2 o/o, qu'on injecte dans les veines à raison de 1 mgr. 5 par kilogramme du poids corporel. Une première prise de sang est faite avant l'injection, une deuxième au bout de 45 minutes, le sujet étant pendant ce temps, maintenu à l'obscurité. Le dosage est fait sur le sérum au moyen d'un colorimètre spécial.

L'étude des matières colorantes a permis de préciser jusqu'à quel degré peut se faire la concentration des substances qui passent dans la bile. En irriguant des foies de Grenouille avec des solutions de Ringer additionnées d'une petite quantité de matière colorante, Höber et Titajew ont trouvé que la concentration est d'environ 100 et peut s'élever jusqu'à 1.000. L'action du foie est inhibée par les cyanures ; elle diminue et parfois disparaît sous l'influence des substances non conductrices, non tensio-actives, insolubles dans les lipoïdes. Les aminoacides exercent une forte action inhibitrice. Les cellules étoilées du foie de Grenouille sont très résistantes à l'action des cyanures, très sensibles au contraire à l'acide mono-iodo-acétique qui inhibe l'excrétion des matières colorantes en même temps qu'il arrête la glycolyse (2).

On peut aussi utiliser l'azorubine S qui s'élimine par le rein quand un obstacle s'oppose à son élimination par les voies biliaires. La quantité trouvée dans l'urine est d'autant plus grande que la quantité passant dans la bile est plus faible.

On emploie encore pour l'exploration de la vésicule biliaire la tétraiodophénolphtaléine qui peut donner trois sels sodiques, contenant respectivement un, deux ou trois atomes de sodium. Les deux premiers sont bleus, le troisième incolore. C'est le sel disodique qu'on utilise. Il a la propriété d'intercepter le passage des rayons X. Son usage per-

(1) N. Fiessinger et H. Walter. *L'Exploration fonctionnelle du foie*. Paris, 1925, pp. 200-229 (Exposé clair et complet et bibliographie).

(2) R. Höber und A. Titajew. Ueber die Sekretionsarbeit der Leber von Frosch. *Archiv für die gesammte Physiologie*, 1929, t. CXXIV, pp. 180-194 ; R. Höber. Ueber die Hemmung der Farbstoffkonzentrierung in der Leber. *Ibid.*, 1932, t. CCXXIX, pp. 402-421 ; R. Ferrari und R. Höber. Untersuchungen über den der Sekretionsarbeit zu grunde liegende Stoffwechsel von Leber, Nieren und Schpeisedrüse. *Arch. ges. Physiologie*, 1933, t. CCXXXII, pp. 299-321.

met d'obtenir d'excellentes radiographies de la vésicule qui se comporte comme un corps opaque.

La sécrétion biliaire dans les états pathologiques. — La quantité de bile subit d'importantes variations au cours des *maladies fébriles* ; pour les apprécier, il faut évidemment s'adresser à l'expérimentation.

Si on fait varier la température des animaux, en faisant varier la température ambiante, on constate que la bile cesse d'être sécrétée quand la température organique tombe à 28° ou 29°. A partir de ce point, la sécrétion augmente pour s'arrêter entre 41°4 et 44°. En cas de température élevée, la quantité produite représente le tiers ou la moitié de la quantité normale, mais il ne survient pas de modifications qualitatives (Dockmann, Pisenti).

Au contraire, quand l'hyperthermie est due à une infection, la quantité est diminuée et, en même temps, le liquide est plus riche en mucus (Pisenti), plus coloré et plus chargé de sels (Libermeister, Puccianti).

Les inhalations de chloroforme exercent une influence très marquée sur la sécrétion de la bile. A haute dose, elles entraînent la mort des Chiens en 2 ou 3 jours. Pendant ce temps, la bile sécrétée en petite quantité ne renferme ni pigment, ni cholestérol. L'hémolyse chloroformique entraîne une production exagérée de pigment ; mais les cellules hépatiques altérées ne l'éliminent pas plus qu'elles n'éliminent l'indigotate de soude (1)

Dans un grand nombre de maladies, la bile peut contenir des *éléments anormaux* : on y a trouvé de la leucine et de la tyrosine, dans l'ictère grave ; de l'urée, dans l'urémie et le choléra ; du glucose, dans le diabète ; de l'albumine, dans les cardiopathies retentissant sur le foie. Nous avons déjà dit que l'hémoglobine passe dans la bile quand elle se trouve en excès dans le sang (transfusion, intoxications).

Au cours de diverses infections, les micro-organismes peuvent s'éliminer par les voies biliaires et susciter le développement d'angiocholites et de cholécystites, surtout fréquentes à la suite de la fièvre typhoïde et des paratyphoïdes. L'infection de la vésicule par une ascension des microbes intestinaux semble beaucoup plus rare.

On connaît peu les modifications de la bile au cours des affections du foie. Dans la cirrhose hypertrophique biliaire, ce liquide est sécrété en excès : c'est un véritable diabète biliaire. Dans les autres cirrhoses et dans les dégénérescences, la sécrétion biliaire semble peu modifiée. Rappelons enfin qu'on a publié un certain nombre de cas d'acholie pigmentaire (Hanot) : la bile est incolore, tantôt parce que le pigment n'a pu se former, tantôt parce qu'il est devenu insoluble et s'est précipité (Ritter). Dans quelques cas, la bile était colorée en bleu.

(1) DOUGLAS, DRURY and PEYTON ROUS. Suppression of bile as a result of impairment of Liver function. *The Journal of exp. Medicine*, 1925, t. XL, 5, pp. 611-622.

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES (1)

Les canalicules intrahépatiques, qui drainent la bile formée dans le foie, aboutissent chez l'Homme, à deux canaux, dits canaux hépatiques, qui se réunissent pour former le canal cholédoque. Sur celui-ci s'insère le canal cystique, qui dessert la vésicule biliaire, le réservoir où, entre les périodes digestives, s'accumule la bile, qui est constamment sécrétée, même pendant le jeûne.

Tous les animaux ne possèdent pas une vésicule biliaire. Elle manque chez beaucoup d'Oiseaux (Pintade, Perroquet, Pigeon) et chez quelques Mammifères (Cheval, Éléphant, Tapir, Rhinocéros) ; très développée chez la Souris blanche, elle est remplacée chez le Rat par un plexus de canaux biliaires qui entourent la veine porte et qui communiquent avec

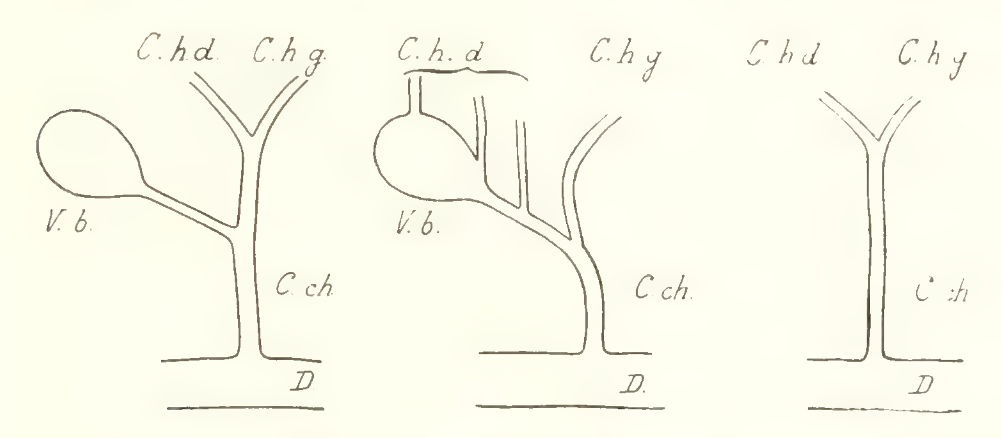


Fig. 7. — Disposition des voies biliaires, chez l'Homme (I), chez le Lapin (II), chez le Cheval (III).

D, duodénum ; *C. ch*, canal cholédoque ; *V. b*, vésicule biliaire ; *C. h. d*, canal hépatique droit ; *C. h. g*, canal hépatique gauche.

les canaux excréteurs (Higgins). Chez l'Homme et le Chien, elle s'ouvre par le canal cystique dans le cholédoque. Contrairement à ce qui existe chez l'Homme, on observe chez le Chien de trois à huit canaux hépatiques accessoires, qui s'ouvrent directement dans le canal cholédoque (S. Pinto) (2). Chez le Lapin, la disposition est assez spéciale ; le canal cholédoque est formé de deux canaux hépatiques, l'un droit qui se rend dans le foie, l'autre gauche qui se termine dans la vésicule et reçoit sur son trajet deux canaux hépatiques ; un troisième canal, provenant du foie, s'ouvre dans la vésicule même (3).

(1) On trouvera l'exposé complet de la question dans l'article de M. Chiray, du présent volume. Nous n'indiquerons que les faits essentiels.

(2) Silva Pinto. La morphologie des voies biliaires du Chien. *Annales d'Anatomie pathologique et d'Anatomie normale*, 1938, t. XV, p. 563.

(3) Löhner. Die Gallenblase als monodoche Reservoir. *Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie*, 1924, Bd 206, p. 434.

A l'ouverture du canal cholédoque dans le duodénum, se trouve le sphincter d'Oddi qui résiste chez l'Homme à une pression de 23 centimètres d'eau et protège les voies biliaires contre l'entrée du chyme et des microbes intestinaux. Mallet-Guy, Auger et Bille ont pratiqué la section du sphincter chez des Chiens et ont observé, à la suite de cette opération, un reflux du contenu duodénal entraînant une dilatation du cholédoque, une cholécystite catarrhale et, dans quelques cas, de petites formations lithiasiques. Tous ces accidents sont sous la dépendance d'une flore bactérienne, abondante, formée de colibacilles, d'entérocoques, de *B. mesentericus*. A l'état normal, la bile du Chien, comme celle des autres animaux, est stérile.

L'absence de vésicule biliaire chez plusieurs espèces de Mammifères a fait supposer qu'on peut extirper ce réservoir chez l'Homme sans aucun inconvénient. De nombreuses opérations en démontrent en effet l'innocuité, mais les expériences faites sur le Chien mettent en évidence le développement de certains troubles.

Dès 1650, l'expérience fut faite par Zambeccari, qui enleva la vésicule après section du cystique entre deux ligatures et constata la dilatation du moignon. La question a été étudiée avec soin par Oddi, qui montra que l'extirpation de la vésicule est suivie, au bout d'une trentaine de jours, de la dilatation des canaux extrahépatiques et plus tard des canaux intrahépatiques. Cette dilatation peut être telle qu'on croirait au premier abord que la vésicule s'est reconstituée aux dépens du canal cystique. Ce n'est qu'une apparence. L'examen histologique démontre, en effet, que la muqueuse vésiculaire ne s'est pas reproduite et même que la paroi du canal a subi une transformation fibreuse.

Les recherches de Bergh, Sandblom, Zuy et Atkison établissent que l'extirpation de la vésicule détermine, chez le Chien, un certain nombre de troubles, parmi lesquels on peut citer une augmentation des lipides contenus dans le plasma sanguin. Ces manifestations, d'ailleurs assez légères, sont en rapport avec une zone de nécrose hépatique consécutive à l'opération. On observe en même temps quelques troubles digestifs et une augmentation des putréfactions intestinales.

L'excrétion de la bile est due à la tension de l'eau formée dans les cellules hépatiques ; elle est favorisée par les mouvements du diaphragme qui comprime les voies biliaires contre la masse intestinale et la paroi de l'abdomen. Dans les canaux moyens et volumineux interviennent les fibres musculaires qui sont très abondantes chez l'enfant et chez l'adulte. Elles s'atrophient chez le vieillard, ce qui entraîne une stagnation de la bile particulièrement favorable à la formation des calculs, mais ce qui explique aussi le peu de douleurs que détermine la lithiase, à cette époque de la vie.

L'éperon terminal de Puech, situé à la jonction des canaux cystique et entéro-hépatique, assure la direction du courant biliaire.

La présence de fibres musculaires lisses dans la vésicule et les canaux biliaires explique les contractions qu'on y observe. Les mouvements de

la vésicule ont été découverts par Haller ; étudiés par Zimmermann et par Magendie, ils ont été observés sur les suppliciés par Dittrich, Gerlach, Hertz.

Les mouvements des canaux d'excrétion, canaux hépatiques et canal cholédoque, sont très visibles chez les Oiseaux (Rudolph Meyer). Doyon qui en a fait une remarquable étude (1), les a observés chez le Chien et le Lapin : on voit chez tous ces animaux des phases alternatives de contraction et de dilatation qu'on peut enregistrer au moyen d'un manomètre à eau. Les mouvements spontanés sont indépendants du système nerveux ; comparables aux mouvements péristaltiques de l'intestin, ils persistent après la mort, même quand le foie a été retiré du corps et placé sur une table.

La vésicule biliaire est également douée de mouvements spontanés. Chiray et Pavel (2) en décrivent deux variétés. Sur la vésicule extirpée du corps, on observe d'abord des ondes petites et fréquentes dont la durée est de 20 à 30 secondes. Ces petites contractions se reproduisent pendant 10 ou 12 minutes, puis elles sont remplacées par une contraction lente qui peut durer 1 heure.

F. Ischiyema, ayant placé des vésicules dans du liquide de Ringer, observa des mouvements rythmiques qui se répétaient au nombre de deux ou trois à la minute. Il les attribue à une hormone de type choléine, qui exciterait les nombreux ganglions nerveux de la paroi vésiculaire.

La rétraction ou la contraction de la vésicule peut être provoquée par des agents chimiques, comme l'acide azotique (Laborde) ou par des excitants physiques. Ranvier, Doyon ont montré l'influence des courants électriques. Dietrich, Gerlach et Hertz ont fait des constatations analogues sur un supplicié. Le seul fait spécial, c'est la lenteur de la réponse : la contraction de la vésicule est de toutes la plus lente. Les élévations thermiques provoquent de fortes ondulations (Doyon) ; quand la température atteint 46° on observe une contraction brusque et très forte (Chiray et Pavel).

Les fibres musculaires, dont sont pourvus les conduits de la bile, font progresser ce liquide sous une pression qui varie de 184 à 212 millimètres d'eau chez le Cobaye, de 158 à 264 chez le Chat, de 100 à 300 chez le Chien. Les expériences de R. Elman et Mc Master (3) réalisées sur des Chiens non anesthésiés et placés dans des conditions à peu près normales, établissent que de 4 à 12 heures après le repas, la pression de la bile est de 110 à 120 millimètres ; 24 à 72 heures plus tard, elle atteint 300. La vue ou l'odeur de la nourriture amène un relâchement

(1) DOYON. Etude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les Vertébrés. *Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1893.

(2) M. CHIRAY et I. PAVEL. La contractilité de la vésicule biliaire. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1925, t. XXIII, pp. 105-111 et 318-331.

(3) R. ELMAN and Mc MASTER. The physiological variations in resistance to bile flow to the intestine. *The Journal of exp. Medicine*. August 1926, t. XLIV, pp. 151-171.

du sphincter qui permet un léger écoulement de la bile dans l'intestin. Il s'agit là d'un réflexe psychique que Becker et Nemours-Auguste ont étudié chez l'Homme. Il suffit de faire mâcher des aliments pour constater par la radiographie des modifications de la vésicule, qui apparaissent après un temps variant, suivant les sujets, entre 2 et 30 minutes. La vésicule remonte vers le rebord costal, son fond devient plus étroit, son col s'allonge et parfois le canal cystique commence à s'emplir.

La pression que le réflexe bucco-vésiculaire avait fait tomber, remonte quand les aliments arrivent dans l'estomac ; elle peut atteindre chez le Chien 250 et 275 millimètres d'eau à la fin du repas. Puis elle baisse pour osciller entre 125 et 150. Les oscillations qu'on observe alors sont généralement attribuées à l'influence du chyme acide sur la muqueuse duodénale.

Les fibres musculaires longitudinales du duodénum se continuent avec celles du cholédoque et de la vésicule, les voies biliaires étant, comme on sait, une évagination de l'intestin. Le péristaltisme intestinal a pour conséquence, comme l'ont montré F. Ramond et Dimitresco Popovici, d'ouvrir le sphincter d'Oddi, qui, lorsqu'il est fermé, exerce une pression évaluée chez l'Homme à 23 centimètres d'eau.

Quand le bol alimentaire arrive dans l'antre prépylorique, l'évacuation commence, sans qu'on puisse dire s'il s'agit d'une action réflexe ou d'une action hormonale. L'évacuation est intense quand le chyme vient en contact avec la muqueuse du duodénum.

D'après Pavlov, les graisses et les albumoses sont les seules substances capables de provoquer l'évacuation de la vésicule. Les acides seraient sans action. Cette dernière conclusion ne peut plus être maintenue, à la suite des expériences d'Okada, Taylor et Wilson. Reste à savoir si les acides mettent en action un réflexe ou une hormone.

La production d'une hormone a été démontrée par Ivy et Olbert ; ils l'ont extraite de la muqueuse duodénale et l'ont différenciée de la sécrétine. L'action qu'elle exerce lui a fait donner le nom de *cholécystokinine*. Comme la sécrétine, la cholécystokinine passe dans le sang et vient exercer son action sur la vésicule.

Pour démontrer la réalité de ce processus, Houssay greffe une vésicule au cou d'un Chien ; celle-ci survit et fonctionne : elle a de une à trois contractions par minute. Le liquide qu'elle renferme a une pression de 15 à 35 centimètres d'eau, qu'elle corrige très rapidement si on l'élève ou si on l'abaisse. En introduisant une solution acide dans le duodénum, on observe une augmentation du tonus et des contractions, mais l'effet n'est pas très intense.

Influence du système nerveux. — L'étude de l'influence exercée par le *système nerveux* n'a donné que des résultats contradictoires.

Il semble démontré cependant par l'expérience directe et par l'emploi des substances sympathico- et vago-mimétiques, que le système parasympathique est essentiellement moteur, le système ortho-sympathique essentiellement inhibiteur.

Les recherches déjà anciennes de Courtade et Guyon, qui tendaient à faire considérer le pneumogastrique comme le nerf moteur, ont été confirmées par Bainbridge et Dale, Westphal, Lieb et Whorter, Chiray et Pavel.

En excitant le bout central du pneumogastrique, Doyon a constaté une contraction de la vésicule et, en même temps, un relâchement du sphincter d'Oddi. Cette corrélation, justement dénommée « Loi de Doyon », est intéressante ; car beaucoup de substances introduites dans le duodénum, y compris le sulfate de magnésium, dont nous avons déjà parlé (p. 73) produisent le même effet.

Le nerf pneumogastrique contient aussi des filets dont l'excitation fait contracter le sphincter d'Oddi (Eiger). Ce résultat est important, car il est souvent invoqué pour expliquer le développement des ictères émotifs, qui sont dus à un spasme du sphincter sous une influence psychique.

En excitant le bout périphérique du grand splanchnique, Heidenhain, puis Doyon avaient obtenu un effet moteur. D'après Fraisse, le splanchnique contient à la fois des fibres motrices et des fibres inhibitoires. Les recherches très précises de Bainbridge et Dale établissent que le sympathique est essentiellement un nerf inhibiteur ; son excitation amène un relâchement de la vésicule. Cependant le splanchnique droit renferme quelques fibres excito-motrices. L'excitation centripète du splanchnique amène un relâchement des parois vésiculaires et, accessoirement, un relâchement du sphincter d'Oddi.

En utilisant les substances qui agissent sur le système autonome, on a constaté que les substances sympathico-mimétiques et surtout l'adrénaline, relâchent la vésicule et, quand celle-ci est greffée au cou, déterminent une chute de la pression. L'atropine ne modifie pas le résultat.

Dans les mêmes conditions, les substances vago-mimétiques et surtout l'acétylcholine, la pilocarpine, l'arécoline et, à un plus fort degré, l'histamine, exercent une action contracturante que l'atropine empêche.

Les anciennes expériences de Vulpian semblent établir qu'il existe dans le bulbe une région dont la piqûre amène une contraction de la vésicule ; le résultat semble dû à une excitation du centre vagal. Sous l'influence de l'asphyxie, les centres bulbo-médullaires sont excités et la vésicule se contracte (Brown-Séquard).

Les excitations énergiques portées sur les voies biliaires peuvent provoquer des réactions locales, c'est-à-dire des spasmes plus ou moins violents (Muron, Laborde) et des réactions générales. Potain a longuement insisté sur les troubles de la circulation pulmonaire et du cœur, consécutifs aux excitations douloureuses que peut réaliser la colique hépatique. Il les attribue à des phénomènes réflexes. Le nerf grand sympathique servirait à la fois de voie centripète et de voie centrifuge (Arloing et Morel, F. Franck), et provoquerait une contraction des capillaires pulmonaires.

Les recherches de Simanowsky ont montré qu'on peut reproduire chez le Chien par excitation de la vésicule, la plupart des accidents réflexes qui surviennent chez l'Homme, au cours ou à la suite de la colique hépatique : diminution d'intensité des battements cardiaques ; arythmie ; accélération ou arrêt momentané de la respiration ; élévation de la température rectale (analogue à la fièvre hépatalgique) ; vomissements ; augmentation de la pression sanguine, sauf si on a coupé les pneumogastriques au cou ; paralysies consécutives ayant pu durer plusieurs mois.

Les excitations des voies biliaires semblent, d'après ces résultats, mettre en jeu les deux systèmes de la vie organique : le sympathique expliquerait certains troubles cardiaques, le pneumogastrique interviendrait pour déterminer la bradycardie, l'hyperchlorhydrie gastrique, la constipation spasmodique.

ROLE DE LA BILE DANS LA DIGESTION

Après avoir quitté l'estomac, le chyme pénètre dans le duodénum où il est tout d'abord soumis à l'action de la bile. On a pu soutenir que ce liquide arrête la digestion gastrique, neutralise le chyme, annihile la pepsine, précipite la peptone, reproduisant ainsi une albumine coagulable par la chaleur (Scherer, Frerichs). Cette action serait indispensable, car, dit-on, le suc pancréatique ne saurait agir dans un milieu acide, et ses propriétés digestives se trouveraient détruites par la pepsine. De telle sorte qu' « on peut dire qu'il y a deux digestions : l'une, la digestion stomacale, qui n'est que préparatoire ; l'autre, la digestion intestinale, qui est définitive. L'action de la bile s'interpose entre ces deux digestions, arrête la digestion stomacale pour permettre à la digestion intestinale de commencer » (Cl. Bernard).

Une telle conception ne peut être admise sans réserve ; il suffit, en effet, d'ouvrir le duodénum d'un animal en digestion, jamais on ne trouve de précipité albumineux adhérent à la muqueuse. Du reste on peut démontrer directement que la bile n'entrave nullement la digestion gastrique. Dastre introduit dans l'estomac d'un Chien, au moyen d'une sonde, une certaine quantité de bile, avant ou après le repas ; l'animal n'est nullement incommodé, il ne vomit pas, ne manifeste aucun malaise, il se lèche même les lèvres avec une satisfaction difficile à comprendre ; son appétit est accru ; il augmente de poids. Les doses ont varié de 50 à 300 grammes ; au delà elles déterminent de la diarrhée. Sur un Chien porteur d'une fistule gastrique, Dastre introduit de la bile pendant la période digestive ; le liquide stomacal, examiné 10 minutes après, est très riche en suc gastrique et en peptones.

R. Oddi a repris la question et il est arrivé à des résultats analogues ; il donna jusqu'à 272 grammes de bile, plusieurs jours de suite, sans

observer de troubles digestifs ; il fit plus : il pratiqua la fistule cholécysto-gastrique, c'est-à-dire qu'il réussit à aboucher la vésicule biliaire dans l'estomac ; de cette façon, toute la bile sécrétée s'écoulait dans cet organe : l'animal ne présenta aucun trouble, l'appétit augmenta même et le liquide stomacal, retiré par la pompe pendant la digestion, se montra très riche en peptones. La digestion gastrique peut donc se continuer en présence de la bile et cette conclusion est encore appuyée par des expériences et des observations qui démontrent que la bile et, soit dit en passant, le suc pancréatique, refluent à chaque instant dans l'estomac.

Cependant, d'après Clementi, la bile et les sels biliaires empêchent la coagulation du lait par le suc gastrique. L'acide chlorhydrique libère les acides des sels biliaires ; ces acides, en se précipitant, entraînent par adsorption le ferment lab (1).

C'est probablement par le même mécanisme que les matières protéiques, peptones, aussi bien qu'albumines, forment avec la bile en milieu acide, des composés insolubles. Qu'on emploie de la bile totale, de la bile débarrassée au préalable des substances que l'acide acétique peut précipiter, qu'on utilise une solution de sels biliaires, le résultat est le même : toujours on obtient un précipité. En recueillant ce précipité et en le pesant après lavage et dessiccation, on trouve que le poids est supérieur à celui des matières protéiques contenues dans le liquide utilisé. Ce n'est pas une simple précipitation ; il se fait un produit complexe dont le poids varie avec la quantité de bile ou de sels biliaires renfermés dans le mélange.

Les précipités ainsi formés se redissolvent dans un excès de bile et cette redissolution se produit facilement quand les deux liquides arrivent par petites quantités à la fois. Voilà pourquoi la précipitation des albumines et des peptones ne se produit pas dans le duodénum.

Le rôle de la bile dans la *digestion intestinale* a été très diversement apprécié. Galien et, avec lui, toute l'antiquité, considéraient la bile comme un produit inutile rejeté par le foie ; Haller en soupçonna l'importance, mais ne s'appuya que sur des raisons d'ordre anatomique. Brodie essaya d'en étudier le rôle, en pratiquant la ligature du canal cholédoque ; les résultats furent peu nets, la mort survenant rapidement par suite d'une infection favorisée par la rétention biliaire. En établissant une fistule de la vésicule, Bidder et Schmidt virent les animaux succomber dans le marasme. Cette observation a été confirmée depuis, et, si quelques sujets survivent à l'opération, c'est que le canal cholédoque peut se reconstituer. Plusieurs fois on a pu conserver les animaux, en leur donnant une nourriture surabondante et particulièrement des féculents qui, dans la nutrition de l'organisme, peuvent suppléer les graisses (Schellbach). Ce qui montre encore mieux l'utilité de la bile, c'est que les animaux porteurs de fistule restent en bonne santé, lors-

(1) CLEMENTI. Azione inibitrice della bile sulla coagulazione chimosica del latte. *Arch. di fisiologi*, 1925, t. XXIII, pp. 475-487.

qu'on leur en fait ingérer une certaine quantité avec les aliments (Dastre).

Que la bile soit sinon indispensable, au moins très utile à la digestion, c'est ce qui ressort des faits que nous venons d'exposer. On est d'autant plus porté à accepter cette conclusion que ceux-là mêmes qui attaquent le plus violemment les conceptions finalistes cherchent toujours à superposer une explication physiologique aux dispositions que l'anatomie fait connaître. Notre esprit se refuse à admettre que la bile s'écoule en pure perte à l'origine de l'intestin grêle ; si elle représente simplement un liquide excrémentitiel, pourquoi parcourt-elle, dans toute sa longueur, le tube intestinal ? Si elle ne contribue pas à la transformation des aliments, pourquoi est-elle déversée au même point que le suc pancréatique, le liquide digestif par excellence ?

Ce raisonnement téléologique a conduit à rechercher si la bile renferme des ferments. Le résultat fut négatif. Tout au plus la bile recueillie dans la vésicule possède-t-elle la propriété de saccharifier l'amidon, propriété quelque peu banale dont sont doués presque tous les liquides organiques, surtout quand ils ont été en contact avec une muqueuse.

Cependant les travaux modernes ont établi que, si la bile n'exerce pas d'action zymotique, elle possède une *influence zymosthénique*, c'est-à-dire qu'elle est capable d'augmenter l'action des autres ferments. C'est ainsi qu'elle renforce le pouvoir amylolytique du suc pancréatique (Bruno) et qu'elle permet à la lactase intestinale d'agir sur le lactose (Frouin et Porcher). Par contre, elle empêche l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium (Frouin).

La bile joue un rôle important dans la digestion par son action sur le pancréas. Les expériences de S. Mellanby démontrent qu'introduite dans le duodénum, elle provoque un écoulement du suc pancréatique : elle constitue un excitant spécifique de cette sécrétion (1).

La bile possède encore la propriété d'exercer une *attraction* sur certains ferments renfermés dans les cellules intestinales. Bierry et Frouin ont montré que le suc intestinal, tel qu'on peut le recueillir par une fistule de Thiry, n'agit pas sur le saccharose. Le ferment inversif reste enfermé dans les cellules ; il en sort si un liquide saccharosé est mis en contact avec la muqueuse. La matière fermentescible exerce une action attractive sur le ferment. La bile joue un rôle analogue. C'est ce qu'on peut reconnaître facilement en opérant sur un Chien porteur d'une fistule de Thiry-Vella. En faisant circuler de l'eau salée on n'entraîne que des traces d'invertine ou d'amylase ; on obtient, au contraire, des quantités notables de ces ferments en faisant passer de l'eau chargée de bile.

On peut donner une démonstration semblable en faisant macérer

(1) J. Mellanby. The secretion of pancreatic juice. *Journal of Physiolog.*, 1926, t. LXI, pp. 417, 435.

comparativement la muqueuse de l'intestin grêle dans de l'eau salée et dans de l'eau additionnée de bile. L'amylase diffuse dans les deux cas, mais en plus grande quantité dans le liquide contenant de la bile. Les résultats sont bien plus curieux pour l'invertine. Le ferment passe à peine dans l'eau salée ; il se trouve, au contraire, en abondance dans le liquide de macération additionné de bile : sous son influence la production peut être quintuplée.

Nous pouvons donc conclure que la bile vient en aide aux substances fermentescibles et contribue, avec elles, à faire sortir des cellules intestinales les ferments digestifs qui y sont contenus et notamment l'invertine.

Rôle de la bile dans la digestion et l'absorption des lipides. — Le rôle de la bile dans la digestion et l'absorption des lipides est connu depuis longtemps. Il est mis en évidence par une expérience classique de Dastre. Après avoir lié le cholédoque d'un Chien, on ouvre la vésicule biliaire dans l'intestin à 1 mètre environ au-dessous du canal de Wirsung. En sacrifiant le Chien après un repas riche en matières grasses, on constate que les chylifères sont transparents dans la portion qui ne reçoit que du suc pancréatique ; l'injection laiteuse ne commence qu'à quelques centimètres au-dessous du point d'abouchement de la vésicule. Cette expérience fait pendant à celle de Cl. Bernard, qui opère sur le Lapin, dont le canal de Wirsung s'ouvre à 35 centimètres environ du canal cholédoque. En sacrifiant un Lapin qui avait ingéré des matières grasses, on constate que l'injection des chylifères ne commence qu'à partir du point où se déverse le suc pancréatique. On peut conclure que les deux sucs se prêtent un mutuel secours.

La bile possède encore la propriété de favoriser l'absorption des matières grasses, c'est-à-dire leur pénétration dans les chylifères. Quelques expériences, faites en dehors de l'organisme, semblent déjà le démontrer. Williams a reconnu que les corps gras traversent plus facilement une membrane animale ou une couche de plâtre, quand celles-ci ont été enduites de bile. Wistinghausen a modifié l'expérience de la façon suivante : il prend deux tubes capillaires et fait circuler dans l'un une solution diluée de soude, dans l'autre de la bile ; puis, il fait plonger les deux tubes par une de leurs extrémités dans une couche d'huile ; ce liquide monte par capillarité, mais le niveau est plus élevé dans le tube qui a contenu la bile.

Dans l'organisme, la bile agit en stimulant les *contractions intestinales*, ce qui facilite le cheminement du chyle et, par conséquent, la pénétration de nouvelles quantités de liquide ; Brücke a pu comparer ce mouvement au jeu d'une pompe réglé par des valvules. Cette action de la bile n'est pas admise par tous les physiologistes : « Très souvent, dit Schiff, il m'est arrivé de vider le contenu de la vésicule biliaire dans

le duodénum, et cet intestin n'a été nullement excité par ce contact, il est resté aussi immobile qu'auparavant ». Schiff admet seulement que la bile excite les fibres musculaires des villosités, et facilite ainsi la circulation du chyle et l'absorption des graisses. Les recherches les plus récentes, celles entre autres de Schüpbach, Errico, Berti, Boulet, montrent que la bile exerce sur les mouvements de l'intestin une action légèrement inhibitrice. Elle diminue l'amplitude des mouvements rythmiques en même temps que le tonus des parois. L'action inhibitrice est également manifeste quand la bile est déposée, même diluée, sur la face péritonéale de l'intestin ou quand elle est ajoutée à un liquide de perfusion. Elle aurait cependant une action excito-motrice sur deux parties de l'intestin, le duodénum et le rectum. C'est ce que Hallion et Nepper ont reconnu en introduisant directement de la bile dans ces parties du tube digestif ou en l'injectant dans les veines.

Les travaux tendant à mettre en évidence le rôle de la bile dans l'absorption des lipides sont intéressants, mais ils se heurtent à une objection préalable. La graisse peut-elle passer dans les chylifères à l'état de simple émulsion ? Ne faut-il pas qu'elle soit dédoublée en ses composants par la lipase pancréatique ? C'est la conception généralement admise : les graisses neutres se dédoublent en glycérol et acides gras qui pénètrent dans les parois intestinales et s'unissent de nouveau pour former des graisses neutres qui remplissent les chylifères. On peut facilement suivre le processus en introduisant dans une anse intestinale isolée, un mélange d'acides gras et de glycérine ou même des acides gras sans glycérine. Les chylifères deviennent lactescents.

La bile ne possède pas de pouvoir lipasique ; mais, comme l'ont montré les recherches de Pavlov, Donath, Rachford, elle est capable d'augmenter l'action de la lipase pancréatique. Si l'on représente par 1 la quantité de graisse neutre que dédouble le suc du pancréas, on devra représenter par 2 et même 2 1/2 l'intensité de la fermentation quand on ajoute un peu de bile au mélange. Si, en même temps, on fait intervenir une trace d'acide chlorhydrique, de façon à réaliser ce qui se passe dans la première portion du duodénum, le dédoublement sera plus marqué et deviendra égal à 3.

Les expériences que nous avons faites avec L. Binet mettent en évidence l'action zymosthénique de la bile sur le suc pancréatique et le suc intestinal. Nous avons utilisé la méthode proposée par Carnot et Mauban. Sur des plaques de gélose additionnée de 2 o/o de graisse, nous distribuons des gouttes de suc pancréatique plus ou moins dilué. Après un séjour de 24 heures à l'étuve, on traite la plaque par une solution d'acétate de cuivre, qui forme avec les acides gras mis en liberté des savons cupriques de couleur foncée. Nous avons constaté ainsi un dédoublement très net avec des liquides contenant de 10 à 3 o/o de suc pancréatique. Après adjonction de la bile le dédoublement est encore appréciable à 0,5 o/o.

Le suc intestinal recueilli par une fistule de Thiry-Vella dédouble les graisses à une dilution de 50 o/o, quand l'animal est en digestion. Il est inactif quand l'animal est à jeun. L'adjonction de la bile active le suc intestinal recueilli pendant la période de jeûne et lui confère un pouvoir analogue à celui du suc entérique de l'animal en digestion. Le suc intestinal recueilli pendant la période digestive se montre actif, après addition de bile, même quand il est dilué à 3 o/o. Il agit donc aussi bien que le suc pancréatique et peut ainsi, grâce à la bile, permettre le dédoublement et l'absorption des graisses quand le canal de Wirsung est obstrué.

La bile peut encore favoriser la formation et la dissolution des savons ; 100 centimètres cubes de bile de Bœuf sont capables de dissoudre 19 grammes d'acides gras, à la condition qu'une partie de ces acides soit constituée par de l'acide oléique.

La suppression de la fonction biliaire ayant pour résultat d'entraver considérablement l'absorption des graisses, celles-ci traversent le tube digestif et contribuent à donner aux matières fécales une coloration grise, qu'on considère trop facilement comme un signe d'acholie pigmentaire. Bunge a montré que, si l'on agite ces fèces avec de l'éther, on les débarrasse de la graisse qu'elles contiennent et on voit réapparaître une coloration brunâtre. L'expérience est d'autant plus intéressante que l'absorption des graisses est liée à la présence, non pas des pigments, mais des sels biliaires. Dans certaines affections du foie, une dissociation fonctionnelle se produit : le pigment est excrété, mais les acides biliaires ne passent plus dans la bile ; dès lors les graisses ne sont plus ou sont mal absorbées.

Les analyses coprologiques conduisent à des conclusions analogues ; elles précisent les constatations faites depuis longtemps par les cliniciens sur l'abondance des graisses dans les matières des malades atteints de rétention biliaire. Où le désaccord commence, c'est quand il s'agit de déterminer la part respective du suc pancréatique et de la bile.

La plupart des classiques admettent que le rôle principal est dévolu au suc pancréatique ; lorsque celui-ci fait défaut, les matières fécales contiennent de 70 à 80 o/o des lipides ingérés, tandis qu'à l'état normal elles n'en renferment que de 4 à 5 o/o. Après la suppression de la bile la proportion est de 34 à 44. Une différence, pas moins importante, est fournie par la nature du résidu graisseux qui contient 63 o/o de graisse neutre en cas d'insuffisance biliaire et 82 o/o en cas d'insuffisance pancréatique. Mais ces résultats ont été contredits. Déjà Dastre avait remarqué que la suppression du suc pancréatique n'entravait pas l'absorption des matières grasses émulsionnées qui se trouvent dans le lait, tandis que le déchet est de 38 o/o si on détourne la bile.

Les expériences les plus récentes tendent à démontrer que la suppression du suc pancréatique a peu d'influence ; car très rapidement la

lipase gastrique et la lipase intestinale viennent remplacer le suc défaillant.

Mieux que l'analyse coprologique, l'examen du chyle, de la lymphe et du sang permet d'apprécier le rôle de la bile dans l'absorption des lipides.

Il y a déjà longtemps, Brodie, H. Mayo avaient constaté que le chyle était incolore chez les animaux porteurs de fistule biliaire ; la lymphe, prise dans le canal thoracique, ne renfermait que 1,9 de matières grasses, au lieu de 32,4 o/oo (Bidder et Schmidt). Réciproquement, chez les animaux dépancréatés, dont quelques-uns étaient en même temps pourvus d'une fistule biliaire, Hédon a reconnu qu'en l'absence de toute sécrétion pancréatique, une résorption importante de graisses peut encore se produire ; mais cette résorption est à peu près nulle quand la bile ne s'écoule plus dans l'intestin.

On peut sur l'Homme apprécier l'absorption des lipides par l'examen du sang à l'ultra-microscope. Amenées par le canal thoracique dans le système veineux, les gouttelettes graisseuses constituent de petits grains réfringents, bien connus sous le nom d'*hémoconies*. Lemierre et Brulé constatent que les troubles de la fonction pancréatique, et même la suppression complète de cette sécrétion, n'entravent pas le passage des lipides. Les hémoconies sont aussi nombreuses que normalement. Seule la bile interviendrait et l'absence d'hémoconies après un repas riche en matières grasses permettrait d'affirmer que la bile ou plutôt les sels biliaires ont cessé de s'écouler dans l'intestin.

La méthode ultra-microscopique pouvant prêter à critique, Lemierre et Brulé ont poursuivi de nouvelles recherches en dosant les lipides du sang 3 heures après l'ingestion de 30 grammes de beurre, ou d'une certaine quantité de lait. Si la bile cesse de s'écouler dans l'intestin, la quantité de graisse reste sensiblement la même que pendant la période de jeûne. Les résultats sont semblables quand on opère sur un Chien dont on a lié le cholédoque : on trouve par litre 7 gr. 2 à 7,9 de lipides après le repas, contre 7,1 et 7,6 avant. Si au contraire on a lié et réséqué les canaux pancréatiques, la teneur en lipides monte dans les mêmes conditions de 6,3 à 9,8 et de 6,6 à 10.

On peut donc conclure que la bile joue le rôle primordial dans l'absorption des lipides, et qu'elle ne peut être remplacée par aucune autre sécrétion. Au contraire le suc pancréatique est extrêmement utile, mais non pas indispensable : d'autres sécrétions se montrent capables de dédoubler les graisses neutres. C'est le cas du suc intestinal qui, sous l'influence zymosthénique de la bile, agit presque aussi énergiquement que le suc pancréatique lui-même.

Il est possible que la bile intervienne encore en favorisant la reconstitution des graisses neutres dans les parois intestinales, comme tendent à le démontrer quelques expériences de Hamsik.

Action de la bile sur le mucus. — La bile possède une propriété dont l'étude est pleine d'enseignements pour la pathologie : c'est son action sur la *mucine* (1).

Les parois de l'intestin contiennent un ferment, la *mucinase* ou *mucino-coagulase*, qui coagule la mucine et de l'état liquide la fait passer à l'état de masses concrètes. La bile s'oppose à l'action de ce ferment : une expérience bien simple met cette propriété en évidence. Dans deux tubes, on verse une certaine quantité de mucine en suspension dans l'eau ; l'un est gardé comme témoin ; l'autre est additionné de bile de bile fraîche ou de bile conservée après chauffage à l'autoclave. On verse dans chaque tube quelques gouttes d'un extrait glycériné de muqueuse intestinale : suivant la concentration et l'activité des liquides mis en présence, on voit, dans le tube témoin, le mélange perdre plus ou moins rapidement sa transparence et se troubler ; parfois, c'est presque aussitôt ; dans quelques cas, c'est après un séjour d'une ou de plusieurs heures à l'étuve que, la coagulation continuant, un amas de grumeaux se dépose au fond du tube, tandis que le liquide surnageant redevient clair. Reprenons ce liquide clair et ajoutons-y une trace d'acide acétique : avant l'action du ferment, on obtenait un abondant précipité ; après son intervention, le liquide se trouble à peine ou ne se trouble pas du tout ; la mucine a été précipitée en partie ou en totalité. Dans le tube qui contient de la bile, le résultat est bien différent ; quand on a mis beaucoup de bile et peu de ferment, aucun précipité ne se produit ; si la bile est en proportion insuffisante, on constate, au bout de 24 ou de 48 heures, un trouble ou un léger dépôt.

On comprend maintenant pourquoi le mucus reste liquide dans la partie supérieure de l'intestin et pourquoi il se coagule, quand il se coagule, dans la partie terminale du tube digestif. On conçoit aussi comment se constitue la pseudo-membrane des côlites muco-membraneuses. C'est un produit de coagulation qu'on peut attribuer, soit à une insuffisance biliaire, soit à une sécrétion surabondante du mucus ou à une exagération du ferment coagulant. Il résulte, en effet, des recherches de Riva, qu'à l'état normal, les matières ne contiennent pas de mucinase. Il n'en est plus de même chez les malades atteints d'entérite muco-membraneuse ; on y trouve le ferment dont la quantité varie parallèlement à la teneur en mucus. Des constatations analogues ont été faites par Trémolières ; chez l'Homme comme chez les animaux, les matières ne contiennent de mucinase que dans les cas pathologiques. Le ferment est alors sécrété en si grande abondance qu'il passe dans le sang. Le sérum normal ne coagule pas la mucine. Mais le sérum des malades atteints d'entérite muco-membraneuse précipite cette substance. C'est ce que démontrent les recherches de Trémolières et Riva. Ce résultat est susceptible d'une généralisation. Josué et Paillard ont reconnu qu'il en

(1) H. Roger. Quelques considérations sur le rôle de la bile. *La Presse Médicale*, 17 février 1913.

est exactement de même dans la bronchite muco-membraneuse. La coagulation du mucus bronchique est due à une mucinase qui se retrouve dans le sang.

Ces résultats expérimentaux justifient l'emploi des extraits de bile dans le traitement de la colite muco-membraneuse et dans certaines formes de constipation.

L'ACHOLIE INTESTINALE

Lorsque la bile ne se déverse plus dans l'intestin, on observe une série de troubles, qui ont été également bien décrits par les physiologistes et les cliniciens.

Pour étudier expérimentalement les effets de l'acholie intestinale, on peut se contenter de lier le canal cholédoque. Mais les troubles ainsi provoqués sont fort complexes et une partie de la bile ne tarde pas à être éliminée par l'intestin, dont l'action vicariante est bien connue. Mieux vaut ouvrir à l'extérieur le fond de la vésicule, après ligature ou section du cholédoque. On peut aussi établir une anastomose entre la vésicule et le bassinet (Kapsinow, Engle et Harvey, 1924) ou une anastomose cholécysto-vésicale (Fonsame et Hermann, 1930).

On constate tout d'abord que les matières fécales sont décolorées, ce qu'on explique par l'absence du pigment biliaire. Cependant en traitant les matières fécales par l'éther, de façon à enlever la totalité des graisses, on obtient un résidu assez foncé. On est ainsi conduit à se demander si la coloration blanchâtre des excréments n'est pas due à l'excès de graisses non résorbées et si une petite quantité de pigment n'est pas excrétée par les glandes intestinales.

Les expériences que nous avons faites avec L. Binet confirment cette hypothèse.

A un Chien, auquel nous avions pratiqué 15 jours auparavant une fistule de Thiry Vella, nous injectons dans les veines 20 centimètres cubes de bile de Bœuf diluée dans 80 centimètres cubes d'eau isotonique. Même après une injection de 1 centigramme de nitrate de pilocarpine, qui provoque un écoulement de liquide par l'anse isolée, on ne décèle pas de pigment. Mais si on répète l'expérience en ayant soin d'introduire dans l'anse isolée une petite quantité d'huile d'olive, le résultat est bien différent : une excrétion de pigment se produit. Il y a donc une attraction exercée par la matière grasse sur le liquide organique qui lui est physiologiquement adapté.

Si on pratique une ligature du canal cholédoque sur un Chien porteur d'une fistule de Thiery-Vella, on trouve au bout de 24 heures, du pigment dans l'urine ; il n'y en a pas dans la sécrétion intestinale. Mais comme dans le cas précédent, l'huile d'olive en provoque l'apparition.

Ce résultat peut être rapproché de toute une série de faits analogues

établissant l'attraction exercée par nombre de substances organiques sur les ferments qui leur sont adaptés : attraction de l'invertine par le saccharose, de l'émulsine par l'amygdaline, etc.

Une quinzaine de jours après la ligature du cholédoque, un changement s'est produit. Le liquide rejeté par l'anse isolée a pris une coloration jaunâtre et les réactifs y décèlent la présence du pigment biliaire.

Ainsi pendant une première période, la bile n'est excrétée par l'intestin que lorsque son passage est sollicité par les matières grasses. Plus tard, quand l'organisme est sursaturé, une fonction vicariante s'établit. Mais l'écoulement est insuffisant et des troubles fonctionnels se développent.

Les matières fécales ne sont pas seulement décolorées ; elles ne contiennent pas seulement des quantités considérables de graisses ; elles exhalent une odeur forte et nauséabonde, témoignant d'une augmentation des putréfactions intestinales que traduisent également une production exagérée de gaz fétides et une odeur désagréable de l'haleine.

Ces constatations ont conduit à supposer que la bile est un liquide antiseptique s'opposant à la pullulation des bactéries intestinales. L'expérience ne confirme pas cette déduction. La bile ajoutée à des bouillons de culture n'entrave nullement la pullulation des bactéries. Il y a entre ces deux ordres de constatations une antinomie que je me suis efforcé d'expliquer.

Si la bile n'est pas antiseptique, si elle n'entrave pas la végétation des microbes intestinaux, aérobies et anaérobies, quand on les fait développer séparément en culture pure, il n'en est plus de même quand on utilise une culture impure polybactérienne. Les expériences de Lagane démontrent que la bile favorise le développement de certains microbes, le colibacille, par exemple, au détriment des anaérobies. Ceux-ci, qui sont les principaux agents des putréfactions, se trouvent en quelque sorte étouffés par leurs concurrents. Voilà donc un procédé indirect qui explique, en partie, l'influence favorable de la bile. Ce n'est là, cependant, qu'une action accessoire. J'ai constaté, en effet, que la bile entrave le fonctionnement des bactéries intestinales et empêche leur action zymotique.

Dans une première série d'expériences, je me suis servi de *B. mesentericus vulgatus*, microbe anaérobie abondamment répandu dans le tube digestif de l'homme et des animaux, qui attaque vigoureusement l'amidon. Si on le cultive dans de l'eau peptonée à 3 o/o contenant 0,75 à 1 o/o d'amidon soluble, on constate qu'au bout de 4 ou 5 jours tout l'amidon a disparu ; le réactif iodo-ioduré ne confère plus au liquide aucune coloration. En additionnant les milieux de culture d'une quantité variable de bile, on entrave considérablement le processus fermentatif et, au bout de 15 jours, on trouve une notable quantité d'amidon, qui n'a pas été attaquée.

Les résultats sont semblables quand on remplace la bile par des sels

biliaires. Une dose de 12 o/o est celle qui m'a semblé posséder l'action antizymotique la plus marquée.

B. mesentericus agit par un ferment soluble. Il suffit, en effet, de prendre une culture de ce microbe et de la stériliser par un mélange de chloroforme et d'essence de cannelle. En ajoutant 2 centimètres cubes de la culture stérilisée à 10 centimètres cubes d'une solution d'amidon soluble à 0,6 o/o, on n'a plus de coloration par le réactif iodo-ioduré au bout de 24 heures. La bile entrave l'action de l'amylase microbienne. Avec des doses oscillant entre 30 et 60 o/o, la transformation de l'amidon n'est pas encore achevée au bout de 15 jours, alors que dans les tubes témoins elle est terminée en 48 heures.

Contrairement à la bile, les sels biliaires ne nuisent pas à l'action du ferment produit par *B. mesentericus*. Cette constatation porte à supposer qu'ils en entravent la production. C'est ce qui a lieu, en effet. En évaluant l'activité du ferment par l'intensité et la rapidité de son action sur l'amidon, on constate que la bile, comme les sels biliaires, en diminue la formation. Mais les sels biliaires sont bien plus actifs que la bile totale.

L'influence de la bile et des sels biliaires sur la fermentation du glucose est analogue. Avec cette substance on peut facilement faire des dosages exacts. En ensemençant de l'eau peptonée additionnée de 1,4 o/o de glucose, avec du colibacille, après avoir ajouté du carbonate de calcium, pour saturer les acides de fermentation, j'ai constaté que la perte de glucose est de 77 o/o après 24 heures et 83 o/o après 48 heures. Si on ajoute au milieu de culture 15 o/o de bile, la diminution du glucose n'est que de 21 o/o après 24 heures et de 37 o/o après 48 heures.

L'étude des glucides doit servir d'introduction à toute recherche sur les fermentations bactériennes. Elle est relativement simple et fournit des résultats facilement appréciables. Mais elle est moins importante que l'étude des matières protéiques, puisque c'est aux dépens de celles-ci que se développent les véritables produits de la putréfaction.

Or j'ai constaté que la bile entrave également la fermentation des peptones et, à un moindre degré, des albumines. Elle s'oppose aussi au développement des substances toxiques qu'élaborent les bactéries intestinales. Ainsi dans une de mes expériences, j'ai injecté à des Lapins par la voie intraveineuse, du bouillon ensemencé 3 jours auparavant avec une culture polymicrobienne d'origine intestinale : la dose mortelle fut de 4 cm³ 65 par kilogramme. Si le milieu de culture a été additionné de bile, il faut, pour tuer l'animal, introduire 32 cm³ 3, quantité sept fois supérieure.

En opérant différemment, Vincent arrive à des résultats analogues. Il se sert de matières diarrhéiques fétides, de matières fécales, de macération de viande putréfiée ; il filtre sur bougie de porcelaine et constate que la toxicité de ces divers liquides, quand on les a laissés pendant 2 heures en contact avec de la bile, diminue dans des proportions considérables.

Ce n'est là, semble-t-il, que le cas particulier d'un fait général. Les intéressantes recherches de Vincent ont établi, en effet, que la bile est capable de neutraliser certaines toxines microbiennes, la toxine tétanique par exemple ; elles nous ont encore appris que les différentes substances contenues dans la bile : glycocholate, taurocholate, palmitate de sodium, cholestérol, lécithine, participent à ce résultat.

Les faits que nous avons rapportés permettent d'expliquer ce qu'on peut appeler le *paradoxe de l'acholie intestinale* (1).

Si les putréfactions intestinales s'exagèrent, quand la bile ne se déverse plus dans l'intestin, ce n'est pas parce qu'un liquide antiseptique fait défaut, c'est parce que des substances empêchant l'action des ferments microbiens ne peuvent plus intervenir. Autrement dit, l'action antiputride de la bile est due à une double influence sur le fonctionnement des bactéries : diminution de la production des ferments, affaiblissement de leur action sur les matières fermentescibles.

La suppression de la sécrétion biliaire entraîne un certain nombre de troubles locaux et généraux. On voit, dans ces conditions, se développer des lésions gastro-intestinales, qui peuvent aboutir à la formation d'ulcères. L. Cornil, Imbert et Mosinger, ayant détourné la bile de son cours sur sept Chiens, ont observé chez trois d'entre eux des ulcères pyloro-duodénaux.

L'acholie intestinale peut retentir sur diverses parties de l'organisme, spécialement sur le système osseux. Signalée par Doyon, dès 1900, l'ostéoporose d'origine biliaire a été fort bien décrite par Pavlov (1905). Les Chiens, dont la bile s'écoulait à l'extérieur étaient atteints, au bout d'un certain temps, d'une gêne dans les mouvements. La station debout devenait difficile, puis impossible ; seule la tête conservait intacte sa motilité. A l'autopsie on trouvait un ramollissement de certains os : les côtes, le rachis, les os du scapulum et du crâne étaient les plus atteints ; les os des membres étaient respectés. En réimplantant le cholédoque dans le duodénum, on voyait peu à peu les troubles diminuer et disparaître.

Ces faits ont été confirmés par Looser, qui constata chez les animaux des fractures multiples ; celles-ci pouvaient d'ailleurs se consolider. L'examen histologique des os malades montrait une atrophie simple.

Tamman améliora la méthode en abouchant par un drain le cholédoque dans la vessie. Leriche réalisa un nouveau progrès en ouvrant le cholédoque dans l'uretère droit. Quel que fût le procédé employé, les résultats ont été analogues et ont confirmé les observations primitives de Doyon et de Pavlov.

Dieterich appela l'attention sur l'hypertrophie des parathyroïdes. Leriche fit une étude minutieuse de ces glandules : l'examen histologique lui montra un œdème dû, semble-t-il, à l'accumulation des pro-

(1) H. ROGER. Le paradoxe de l'acholie intestinale. *La Presse Médicale*, 2 octobre 1912 ; Le rôle antiputride de la bile. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1915.

duits de sécrétion ; une augmentation de volume des cellules, qui sont souvent disposées en couronnes ; une diminution des lipides. Ces modifications indiquaient évidemment un hyperfonctionnement. D'autres glandes étaient atteintes : les vésicules colloïdales de la thyroïde étaient agrandies et les cellules aplaties ; la médullaire des surrénales était vascularisée ; la corticale remarquable par ses nombreux spongiocytes. Amorosi, généralisant les résultats, montra que tous les organes sont altérés : une mention spéciale doit être faite des lésions du tube digestif : il est fréquent de voir se développer des altérations et même des ulcérations du duodénum. Le foie lui aussi est atteint : les cellules sont altérées et le parenchyme renferme des dépôts de pigment hématique.

Cet ensemble de manifestations morbides doit être attribué aux troubles intestinaux, résultant de la suppression biliaire : l'absorption des graisses se fait mal : des acides gras se produisent qui fixent les sels de calcium ; il en résulte une perte de calcium entraînant une hypertrophie des parathyroïdes. Il se produit en même temps des troubles du métabolisme du cholestérol, entraînant une diminution de la vitamine D. Seyderhelm, Tamman, Baumann et Taham attribuent l'ensemble des troubles à un défaut d'absorption de cette vitamine. L'administration de l'ergostérol irradié aurait pour résultat d'améliorer et parfois même de guérir les lésions osseuses.

On peut invoquer encore, au moins comme facteur accessoire, le trouble de l'équilibre acido-basique, dû à la déperdition totale de la bile : il en résulte une acidose qui augmente encore les troubles des échanges calciques (Düttmann).

Les faits découverts par les physiologistes comportent des applications cliniques. Plusieurs observations recueillies sur l'Homme établissent que la suppression de la bile entraîne l'ostéoporose. Les deux premiers faits de ce genre ont été publiés par Seidel ; dans un des cas une femme de 55 ans succomba 3 ans après l'établissement d'une fistule biliaire. Les côtes étaient flexibles et certains os étaient tellement minces qu'ils se laissaient couper au couteau. Dans le deuxième cas, les manifestations osseuses rétrocédèrent à la suite d'une amélioration de l'état local.

Ces faits montrent la nécessité de faire ingérer des extraits de bile à tout malade porteur d'une fistule biliaire. Ils conduisent à se demander si certaines altérations osseuses développées dans l'enfance ne reconnaissent pas pour cause un trouble dans la formation ou la sécrétion de la bile (1).

(1) Sénèque. Fistules biliaires et ostéoporose (excellente revue générale avec bibliographie). *La Presse Médicale*, 25 avril 1928, p. 516 ; Loewy. Déviation totale de la bile hors du tube digestif. *Ibid.*, 1931, p. 1697 ; R. Leriche et A. Jung. Des modifications de quelques glandes à sécrétion interne, consécutivement à la déviation biliaire expérimentale. *Ibid.*, 16 décembre 1935, p. 1793 ; Amorosi. *Annali italiani di Chirurgia*, 31 janvier 1933.

TOXICITÉ ET ROLE PATHOGÈNE DE LA BILE

La bile exerce sur les éléments cellulaires une action nécrotique, qu'on peut facilement mettre en évidence en en injectant une petite quantité sous la peau de l'oreille d'un Lapin. La région infiltrée de bile se parchemine, se nécrose et finit par se détacher. Il s'est fait une véritable eschare aseptique. Injectée dans le parenchyme hépatique, la bile provoque une dégénérescence des cellules, suivie secondairement de sclérose (Gargano).

La bile possède la propriété de dissoudre les globules rouges et les globules blancs. Elle amène la nécrose de coagulation des cellules hépatiques. C'est ce qu'on observe chez les animaux dont on a lié le canal cholédoque ; en plusieurs points les canalicules distendus éclatent et la bile, se répandant entre les cellules, en provoque la nécrose.

Les éléments de la bile, quand, sous l'influence de causes morbides, ils se trouvent en excès dans le sang, s'éliminent par l'urine. Mais leur passage à travers le rein semble capable de déterminer des altérations cellulaires, dégénérescence graisseuse et pigmentation des épithéliums dans les tubes contournés et les tubes droits des pyramides. En injectant de petites quantités de sels biliaires, Werner a vu les cellules des tubes contournés devenir claires et vésiculeuses dans leur moitié interne ; puis, elles se détachent et tombent dans la cavité du tube ; les cellules des conduits collecteurs sont vésiculeuses et leurs noyaux sont refoulés à la périphérie.

En injectant des doses plus considérables, on obtient des effets différents : les globules sanguins sont dissous et il se produit de l'hémoglobinurie et de l'hématurie (Hoppe-Seyler, Huppert).

La bile semble jouer un rôle important dans le développement des pancréatites hémorragiques. Brocq et Morel injectent de la bile dans le canal de Wirsung d'un Chien en digestion. L'animal succombe au bout de 24 à 48 heures et l'autopsie montre un épanchement de sang dans la cavité abdominale, un hématome du pancréas et des taches de stéatonécrose sur le pancréas et l'épiploon. Ces résultats ont conduit certains chirurgiens à pratiquer le drainage des voies biliaires, dans les cas de pancréatite hémorragique.

Le reflux du suc intestinal provoque les mêmes lésions que le reflux de la bile (Binet et Brocq) : l'entérokinase, activant le suc pancréatique, permet au ferment d'exercer une action digestive sur le tissu. La ligature du duodénum, entraînant le reflux dans le canal pancréatique des sucs qui se déversent dans cette première partie de l'intestin, est également une cause de pancréatite.

En injectant de la bile diluée dans les veines, Magendie avait conclu à sa haute toxicité. Leyden, V. Dusch émirent une opinion analogue, tandis que Bouisson, Vulpian déniaient à cette sécrétion toute propriété toxique.

Bouchard injecta à des Lapins, par la voie intraveineuse, de la bile de Bœuf diluée au 1/3 ; il constata qu'il suffit d'introduire par kilogramme de 4 à 6 centimètres cubes pour amener la mort. Opérant dans les mêmes conditions, je suis arrivé au même résultat. Mais si on utilise des liquides plus dilués ou si l'on pousse les injections plus lentement, on fait supporter à l'animal des doses deux et trois fois plus élevées.

La bile est donc assez peu toxique. J'ai même constaté que la bile du Lapin, recueillie par une canule introduite dans le canal cholédoque, peut être injectée à la dose de 38 centimètres cubes par kilogramme sans produire le moindre trouble appréciable.

Cette dernière expérience est de beaucoup la plus importante, d'abord parce qu'on a opéré sur des animaux de même espèce, ensuite parce qu'on a utilisé la bile qui s'écoule par le cholédoque et qui est dépourvue de mucus. La bile de Bœuf, au contraire, est recueillie dans la vésicule et contient une forte proportion de mucine et de pseudo-mucine, dont la toxicité n'est pas négligeable.

Poussant plus loin l'analyse, il fallait déterminer le pouvoir toxique des différentes substances entrant dans la constitution de la bile.

D'après Bouchard et Tapret, le glycocholate de soude injecté dans les veines, tue le Lapin à la dose de 0 gr. 54 par kilogramme ; le taurocholate, à la dose de 0 gr. 46 ; la bilirubine, à la dose de 0 gr. 05. Les recherches de de Bruin, tout en confirmant celles des auteurs précédents, ont donné des chiffres un peu différents : la bilirubine tuerait à des doses variant de 0 gr. 096 à 0 gr. 103 par kilogramme ; les sels biliaires seraient de trois à cinq fois moins actifs.

Il est classique de dire que les sels biliaires excitent les muscles, puis déterminent la coagulation de leur protoplasme. Ils paralyseraient les centres nerveux et diminueraient la conductibilité des nerfs. Les recherches poursuivies par L. Lyon-Caen (1) sur des Grenouilles et des Escargots établissent que les sels biliaires sont des poisons du type curare. Ils allongent la chronaxie du muscle sans modifier la chronaxie du nerf. Leur action est plus prompte et par conséquent plus intense sur les muscles lents que sur les muscles rapides. En accord avec ces résultats, Chabrol, Lemaire et Cottet ont constaté que l'injection intraveineuse de sels biliaires paralyse les muscles de l'intestin grêle et du gros intestin. Dès lors l'acétylcholine ne provoque plus de contraction ; l'action de l'adrénaline est atténuée, supprimée et parfois même inversée.

Action sur la circulation. — De nombreuses observations cliniques ont, depuis longtemps, appelé l'attention sur les troubles circulatoires qui se développent au cours des ictères et notamment sur l'abaissement

(1) L. Lyon-Caen. L'action de la bile et des sels biliaires sur l'excitabilité neuromusculaire. *Soc. de Biologie*, 27 juin 1925, p. 237 ; Action de la bile et des sels biliaires sur l'excitabilité et la conductibilité cardiaques. *Ibid.*, 25 juin 1927, p. 216.

de la pression sanguine et sur le ralentissement du pouls. Les expériences de Röhrig, Feltz et Ritter, Traube vinrent établir que les sels biliaires sont en effet des hypotenseurs et qu'ils provoquent une bradycardie plus ou moins marquée.

Les expériences de Parisot confirment ces résultats. Elles ont l'avantage de reproduire ce qui se passe en médecine humaine. Chez des Lapins, dont le cholédoque est lié, les contractions cardiaques se ralentissent. Contrairement à ce qu'ont pu soutenir quelques cliniciens, cette bradycardie ne relèverait pas des nerfs pneumogastriques, car la section de ceux-ci ou l'injection d'atropine ne modifie pas le résultat. Parisot a observé des phénomènes analogues en injectant à des animaux le sérum de malades atteints d'ictère.

Pour déterminer la nature de la bradycardie ictérique, Lian et Lyon-Caen ont recueilli des tracés qui semblent établir que le ralentissement du pouls est dû à une bradycardie totale ; le rythme n'est pas modifié, mais les contractions se font plus lentement. A une période plus avancée, on observe une dissociation auriculo-ventriculaire. L'excitabilité n'est diminuée que si l'on emploie des solutions de sels biliaires fort concentrées. Cependant chez l'Homme atteint d'ictère, l'injection de sulfate neutre d'atropine accélère légèrement les mouvements. Mais il faut employer des doses assez élevées, 2 à 3 milligrammes.

L'accord semblait donc parfait entre la clinique et l'expérimentation. Mais, en ces dernières années, tout a été remis en question. La bradycardie n'est plus considérée comme une manifestation constante de l'ictère. Elle fait souvent défaut ; parfois même c'est de la tachycardie qu'on observe. L'hypervagotonie des ictériques, qui expliquerait la bradycardie, est plutôt rare. Dumitresco-Mante ne la note que deux fois sur 13 observations. Mais voici que l'expérimentation elle-même vient renverser l'opinion classique. Injectant des sels biliaires dans les veines des Lapins ou des Chiens, Bariéty n'observe pas de bradycardie. Chabrol et Maximin ont opéré sur l'Homme ; ils ont introduit par les veines de 2 à 3 grammes de sels biliaires, provoquant une cholémie cinq fois plus forte que dans les cas d'ictère ; les individus ainsi traités ne se sont pas plaints de prurit et leur pouls ne s'est pas ralenti. Opérant sur le Singe et sur l'Homme, Dumitresco-Mante arrive à des conclusions analogues : l'injection des sels biliaires n'a sur le rythme cardiaque que des effets inconstants (1).

Il faut donc chercher en dehors des sels biliaires la cause de la bradycardie qui, pour ne pas être constante, n'en est pas moins fréquente au cours de l'ictère.

Dans les cas d'ictère, on trouve de nombreuses modifications sanguines : une accumulation de sels biliaires, atteignant au maximum

(1) M. DUMITRESCO-MANTE. La bradycardie et le syndrome humoral au cours des ictères du type catarrhal. *Journal de Physiologie et de Pathol. g.*, 1937, pp. 114-121, 416-429. Cf. M. BARIÉTY. Des sels biliaires. *Thèse de Paris*, 1927.

0 gr. 1 0/00, l'urine en contenant par litre de 0,1 à 0,5 ; une augmentation du potassium, qui monte de 1 gr. 7 0/00, chiffre normal, à 2,15 et même 2,32 ; une augmentation de la choline, qui, de 15 ou 21 milligrammes 0/00, monte à 30 et 33 milligrammes ; une augmentation du cholestérol, qui passe de 1,6-1,8 à 5 et 6 grammes (Laroche et Grigaut). C'est à l'influence de ces diverses substances, du potassium et surtout de la choline, qu'on tend aujourd'hui à attribuer la bradycardie de certains ictériques.

Le désaccord entre les observations cliniques et les faits expérimentaux s'explique par des différences de doses, car les résultats des expérimentateurs conservent leur valeur. Il faut seulement tenir compte, plus qu'on ne l'avait fait, de la concentration des liquides et de la vitesse de l'injection. C'est ainsi que Traube avait indiqué l'effet hypotensif des sels biliaires. Edmunds vérifia le fait, mais ajouta que l'effet dépresseur est peu marqué : l'injection de 0 gr. 05 de glycocholate ne produit presque rien ; une même dose de taurocholate amène un abaissement de 15 à 20 millimètres de mercure. En opérant sur des Lapins anesthésiés, Meltzer et Salart ont reconnu que tout dépend de la vitesse et de la concentration. Si l'on injecte rapidement 2 ou 3 centigrammes de sels biliaires, on obtient un abaissement de 60 à 70 millimètres ; si l'on opère lentement, une dose de 10 centigrammes donne une chute de 15 à 20 millimètres.

Cet effet sur la tension sanguine a été soigneusement étudié dans ces dernières années.

G. Baltaceano et C. Vasiliu (1) injectent à des Chiens chloralosés 20 milligrammes par kilogramme de taurocholate de sodium. Une hypotension massive se produit qui se prolonge pendant 15 ou 20 minutes. Des doses répétées font retomber la pression ; puis celle-ci s'élève et dépasse la normale : c'est qu'il se produit secondairement une décharge d'adrénaline. En même temps que l'hypotension, on observe de la bradycardie et, si la dose est forte, de l'arythmie et des extra-systoles. La respiration est ralentie ; la rate et les reins sont contractés, par suite de la vaso-constriction.

L'injection intraveineuse de glycocholate de sodium, aux doses de 0,25 à 0,50 par kilogramme, produit des troubles analogues, mais ceux-ci, bien que la dose soit supérieure, sont beaucoup moins marqués et moins durables. Dans les deux cas, les effets produits dépendent, pour une part, d'une influence exercée par les zones réflexogènes sinocarotidiennes et cardio-aortiques.

D'après J. Manta et V. Lupea, l'action des sels biliaires serait en rapport avec le nombre d'oxhydriles qu'ils renferment. L'estérification de celles-ci par l'acide acétique en augmente l'influence ; l'oxydation et le passage aux cétones correspondantes la diminuent ou la suppriment.

(1) G. Baltaceano et C. Vasiliu, Recherches sur le taurocholate de sodium. *Soc. de Biologie*, 1934, t. CXV, pp. 1550 et 1552.

Dans un récent mémoire (1), les mêmes savants ont étudié comparativement l'action de l'acide cholique naturel et de l'acide cholique obtenu par hydrogénation de l'acide déhydrocholique qui est un acide 3-7-12-tricétocholanique. Tous deux, injectés dans les veines à l'état de sel de sodium, amènent un léger abaissement de la pression sanguine. L'acide naturel n'agit pas sur la respiration ; le synthétique en augmente l'amplitude. Si l'on injecte de l'adrénaline, le sel naturel empêche la syncope adrénalo-chloroformique ; le corps synthétique en favorise le développement. Il y a là des différences pharmaco-dynamiques curieuses, liées sans doute à une différence de structure des deux isomères.

Les sels biliaires semblent être, en certains points, les antagonistes de l'adrénaline : l'action sur le système circulatoire est, nous venons de le voir, diamétralement opposée. On a constaté, d'autre part, en les injectant dans les veines ou en liant le cholédoque, qu'ils abaissent la glycémie et favorisent la glycogénopexie hépatique. Les expériences de Chabrol, J. Cottet et J. Sallet n'ont confirmé ces conclusions que sur un point. C'est seulement dans le cas d'hyperglycémies provoquées par l'adrénaline, que les sels biliaires semblent intervenir. L'adrénaline ne détermine qu'une très faible ascension du sucre sanguin chez les animaux qui ont été soumis à des injections lentes et continues d'acide cholalique.

Les sels biliaires ont encore la propriété, bien mise en évidence par Himmelstjerna et Nauce de diminuer la coagulabilité du sang. A la concentration de 2 o/o, ils empêchent la coagulation du plasma sanguin du Cheval. On a prétendu que c'est à cause de sa forte teneur en sels biliaires, que le sang du fœtus se coagule très lentement.

Action sur le système nerveux. — H. Baruk et L. Camus ont étudié expérimentalement les troubles nerveux que la rétention biliaire peut provoquer. Ils ont injecté de la bile humaine recueillie par tubage sous la peau de Souris, de Cobayes ou de Pigeons et ont observé un ralentissement de la respiration, une tendance au sommeil et parfois la mort subite. Les résultats ont été semblables en employant une solution de sels biliaires. Avec la bile recueillie sur des malades atteints d'ictère catarrhal ou d'ictère par lithiase, les accidents sont plus graves et revêtent quelques caractères spéciaux. Ce sont de la stupeur chez le Chat, de la narcose chez la Souris et, ce qui est plus curieux, de la catalepsie chez le Pigeon.

La bile agit aussi sur la rétine. Alfieri a observé, après une injection sous-cutanée de bile fraîche, des altérations de l'épithélium pigmentaire ; les bâtonnets et les cônes deviennent homogènes, le pigment se masse au contact des cellules et, d'après Turnabène, la formation du

(1) J. Manta et V. Lupu. Sur l'acide cholalique de synthèse et son activité cardio-vasculaire et respiratoire. *Soc. de Chimie biologique*, 1937, t. XIX, pp. 1343-1349.

pourpre rétinien est ralentie dans l'obscurité ; ce résultat expliquerait le développement de l'héméralopie dans certains cas d'ictère. Ajoutons que Kühne et Trendelenburg ont constaté qu'en dehors de l'organisme la bile et les sels biliaires dissolvent le pourpre rétinien.

LES ICTÈRES ; LEUR PRODUCTION EXPÉRIMENTALE

On a l'habitude de diviser les ictères en quatre groupes, suivant qu'ils sont dus à un obstacle à l'excrétion biliaire (oblitération ou spasme des voies biliaires) ; à l'exagération de l'hémolyse ; à un trouble des cellules hépatiques (production exagérée de bile ou défaut d'excrétion par les voies normales) ; à une infection retentissant sur le foie.

Les expérimentateurs ont pu reproduire des ictères chez diverses espèces animales par ces quatre procédés : ligature du canal cholédoque ; augmentation de l'hémolyse (injection de sang hémolysé ou de poisons hémolysants) ; intoxication par des substances lésant les cellules hépatiques ; inoculation de divers agents pathogènes.

La ligature expérimentale du canal cholédoque pratiquée pour la première fois par Saunders, en 1795, agit comme l'obstruction pathologique par un calcul ou l'oblitération par une tumeur et provoque un ictère par rétention. Le mécanisme semble fort simple : la bile, ne pouvant plus s'écouler au dehors, s'accumule dans l'organisme. Cependant on a pu proposer une autre explication. Jagic pense que la ligature du cholédoque agit en amenant un choc cellulaire ; il se ferait une sorte d'inhibition fonctionnelle. Cette théorie s'appliquerait, d'après Pick, aux ictères consécutifs à la migration ou à l'arrêt d'un calcul. Les recherches de Peyton Rous établissent que le mécanisme de l'ictère consécutif aux obstructions des voies biliaires est plus complexe qu'on ne le suppose. Ce n'est pas une résorption ou une absence d'excrétion des produits de la bile. C'est un processus actif, auquel prennent part les canaux biliaires et le parenchyme hépatique. Car les effets diffèrent suivant que la vésicule est comprise dans l'obstruction ou en est exclue et suivant l'état de la circulation portale.

Depuis les travaux de Hiyada, on admet que tout ictère, qu'il dépende d'une cause mécanique, toxique ou infectieuse, est lié à une altération de l'ampoule comprise entre la partie intralobulaire et la partie interlobulaire des canalicules biliaires. Cette lésion permet à la bile de passer dans les lymphatiques et, par le canal thoracique, d'arriver dans le sang. Il résulte, en effet, des expériences de Mayo et Greene que la ligature et, ce qui vaut mieux, la fistule du canal thoracique, retardent l'apparition de l'ictère. C'est surtout dans les premières heures qui suivent l'oblitération que le passage se fait par les voies lymphatiques.

Une très petite quantité de parenchyme hépatique est capable d'assurer une excrétion normale. En faisant la ligature des différents canaux

hépatiques, on a constaté qu'il suffit, chez le Singe, de laisser fonctionner le 1/4 du foie ; chez le Chien 1/20 de la glande peut assurer la dépuration.

Quand la bile ne s'écoule plus par les voies normales, une partie passe encore dans l'intestin, excrétée par les glandes de Lieberkuhn. Ce résultat explique pourquoi, même dans les cas d'ictère par rétention, les matières ne sont pas complètement décolorées ; le pigment est masqué par un excès de graisse, comme on le constate après action de l'éther. Il rend compte aussi d'un fait signalé par Wilbur et Addis et vérifié par Brulé : quand la bile s'écoule au dehors, les matières ne contiennent pas de stercobiline ; si une rétention se produit, la stercobiline apparaît. Brulé pense que le pigment biliaire retenu dans l'organisme se transforme en urobiline dans les tissus et s'élimine à la fois par le rein et l'intestin. On admet généralement que la bilirubine passe directement dans l'intestin, et s'y transforme, comme normalement, en stercobiline sous l'influence des bactéries.

Tandis que chez l'Homme la jaunisse persiste jusqu'à la mort, chez le Lapin elle diminue peu à peu et, au bout de 2 mois, a complètement disparu. Le trouble de la cellule hépatique finit par aboutir à une suppression complète de la fonction.

La stase biliaire, provoquée par la ligature du cholédoque, entraîne toute une série d'altérations anatomiques, que nous ont fait connaître les travaux successifs de Wickham Legg, Charcot et Gombault, Steinhaus, Beloussow, Labousse, Ribadeau-Dumas et Lecène, Géraudel, Carnot et Harvier, Fiessinger et Roudowska.

On observe d'abord une dilatation irrégulière des canalicules biliaires, qui souvent se rompent par places ; ainsi se produisent des infarctus biliaires, bientôt suivis d'une dégénérescence des cellules et d'une caryocinèse compensatrice. Au bout de 5 ou 6 jours, la stase biliaire est complète ; la bile, d'abord verte, s'éclaircit ; le pigment se dépose sous forme de grumeaux ; parfois de petits calculs se développent, constitués par un mélange de bilirubinate et de carbonate de calcium et de cholestérol. Au bout de 1 mois 1/2 ou 2 mois, la sécrétion biliaire est complètement suspendue.

Vers le dixième jour après la ligature on observe, autour des espaces biliaires, des proliférations conjonctives, de forme étoilée, qui peu à peu encerclent les lobules, tout en envoyant des prolongements dans leur intérieur. Le processus conjonctif finit par séparer le système biliaire, par l'isoler et par en amener l'enkystement.

En même temps que se produisent ces lésions, les canalicules biliaires deviennent plus apparents ; ils sont distendus et sinueux. A côté d'eux se développent des néo-canalicules par bourgeonnement des canaux biliaires. Ainsi se constitue une cirrhose, qui affecte parfois le caractère granuleux des cirrhoses humaines et reconnaît pour point de départ une cicatrice péribiliaire.

Les nombreux travaux de Peyton Rous (1) et de ses collaborateurs ont établi que la ligature du canal cholédoque provoque un trouble de la circulation portale. Si la gène circulatoire devient intense, la bile qui distend les canaux est complètement incolore. C'est ce qui permet de décrire une *hydrohépatose* qui fait pendant à l'hydronéphrose.

Ce qui vient parfois troubler ou masquer les résultats, c'est l'intervention de la vésicule biliaire. Pour en déterminer l'influence, il faut lier un des canaux hépatiques en même temps que le cholédoque. Du côté correspondant à la vésicule obstruée, la bile qui s'accumule est jaune ; du côté dont la vésicule est exclue, la bile qui s'accumule est blanche. Elle est en même temps plus riche en eau, et ne contient pas ou presque pas de cholestérol.

Si, après avoir lié le canal cholédoque, on jette une ligature sur une branche de la veine porte, la partie privée de circulation s'atrophie ; le parenchyme conserve une couleur brune ; de nombreux et larges infarctus se produisent, mais la cirrhose fait défaut. La portion du foie, qui reçoit en abondance le sang de la veine porte, est volumineuse, d'un jaune intense, mais les cellules ne sont pas nécrosées.

Les ictères qui se produisent quand les voies biliaires sont ou paraissent perméables se divisent en trois groupes, suivant qu'ils sont dus à une destruction anormale des globules rouges, à une intoxication capable de léser les cellules hépatiques, à une infection par les agents pathogènes portant également leur action sur le foie.

Les observations cliniques ont montré la fréquence des ictères, congénitaux ou acquis, liés à une fragilité globulaire.

L'expérimentation permet de reproduire des ictères hémolytiques : le procédé le plus simple consiste à injecter une dissolution de globules rouges dans les veines d'un animal, Chien ou Lapin. Le foie intervient immédiatement pour transformer le pigment sanguin en pigment biliaire. Mais celui-ci est produit en telle abondance qu'une partie s'échappe par le rein. Si l'on opère sur le Lapin, on observe souvent en même temps que la bilirubinurie, de l'hémoglobinurie, le foie de cet animal ayant moins d'aptitude que le foie du Chien à transformer le pigment sanguin en pigment biliaire.

On arrive au même résultat en injectant de l'eau dans les veines : ce liquide dissout des globules rouges, met de l'hémoglobine en liberté et provoque ainsi une formation exagérée de bilirubine.

Le plus souvent, les expérimentateurs ont eu recours aux poisons hémolytiques parmi lesquels on peut citer la paraphénylènediamine, la

(1) Peyton Rous and L.-D. Larimore. The biliary factor in Liver lésions. *The Journal of exp. Med.*, Aug. 1920, t. XXXII, pp. 249-272 ; P. Mc Master and P. Rous. The biliary obstruction required to produce jaundice. *Ibid.*, 1921, t. XXXII, pp. 731-750 ; Physiological causes of the varied character of stasis bile. *Ibid.*, 1921, t. XXXIV, pp. 75-95 ; A method for the permanent sterile drainage of intraabdominal ducts. *Ibid.*, 1923, t. XXXVII, p. 11.

toluylènediamine, l'aniline, le pyrogallol, l'hydrogène arsénié, la phalline, le venin des Serpents. Ce sont la paraphénylènediamine et la toluylènediamine qui ont été utilisées dans la plupart des recherches.

L'analyse des faits a donné naissance à plusieurs hypothèses.

Widal, Abrami et Brulé soutiennent que les deux processus fondamentaux qui aboutissent à l'ictère, l'hyperhémolyse et la transformation de l'hémoglobine en bilirubine, se passent dans le sang.

C'est au contraire le foie qui interviendrait et interviendrait seul, d'après Jannovicks et Pick. Étudiant l'ictère consécutif aux injections de toluylènediamine, ces auteurs ont montré que le poison amène une stéatose hépatique, avec mise en liberté d'acides gras qui, comme on sait, exercent une puissante action hémolytique. On constate, en effet, que le foie des animaux qui ont reçu le poison renferme une hémolysine soluble dans les alcools éthylique et méthylique, dans l'éther et l'acétone. Il faut remarquer d'ailleurs que la toluylènediamine ne dissout pas les globules rouges, même lorsqu'on introduit des extraits organiques dans le mélange. Ajoutons que les travaux de Fiessinger, dès 1908, et ceux tout récents de Netousek mettent en relief l'action du foie et conduisent à rejeter complètement l'origine sanguine de ces prétendus ictères hémolytiques.

Le rôle du foie ressort également des expériences de Austin et Pepper. Si l'on injecte comparativement du sang laqué dans une veine périphérique et dans un rameau de la veine porte, l'ictère est beaucoup plus marqué dans le second cas.

Y. Ohno fait remarquer le curieux antagonisme entre la toluylènediamine qui produit une hémolyse modérée et un ictère intense et la phénylhydrazine qui produit une hémolyse intense et un ictère modéré. Dans le premier cas le système réticulo-endothélial de la rate élabore une substance toxique qui est amenée au foie et s'élimine par les voies biliaires. Le poison lèse l'ampoule qui se trouve à la jonction des voies biliaires interlobulaires et des capillaires biliaires intralobulaires et en augmente la perméabilité. La phénylhydrazine produit un ictère par rétention pure, qu'on doit attribuer à une altération des fonctions excrétrices du foie et, d'après Netousek, à des lésions des vaisseaux et des cellules de Kupffer.

D'autres organes que le foie peuvent intervenir, en tête desquels il faut citer la rate.

Gilbert et Chabrol ont montré qu'à l'état normal, les extraits d'organes ne sont pas capables de dissoudre les globules rouges, même si on ajoute au mélange la toluylènediamine. Chez les animaux auxquels on a injecté cette substance, la rate acquiert une action hémolytique manifeste ; elle produit une substance qui se fixe sur les globules et les sensibilise. Ils sont alors facilement dissous dans le foie et abandonnent les matières nécessaires à la production de la bilirubine. Roque, Chalier et Nové-Josserand ont constaté qu'après injection de toluylènediamine,

c'est dans le sang de la veine splénique qu'on trouve le maximum d'hémolyse. Si on introduit une petite dose du poison, l'hémolyse se produit exclusivement dans la rate. Nolf est arrivé à des résultats analogues en injectant à des Chiens du venin de Cobra : l'hémolyse relève également de l'apparition d'une sensibilisatrice d'origine splénique.

Dans certains cas, ces sensibilisatrices passent dans le sang. Ludke, Chauffard et Troisier ont constaté, chez des malades atteints d'ictère avec anémie grave, l'existence d'isolysines et d'autolysines dans le sérum. Mais ces substances, qui expliquent la dissolution des globules et leur fragilité, ne se trouvent que dans les cas graves. Le plus souvent le processus se localise dans l'appareil spléno-hépatique.

L'expérimentation et la clinique confirment le rôle de la rate. L'extirpation de cette glande retarde l'apparition des ictères hémolytiques expérimentaux et peut, chez les malades, amener la guérison ou tout au moins une amélioration notable : l'ictère diminue et finit par disparaître, tandis que le nombre des globules rouges va en augmentant.

On peut placer dans le même groupe les ictères provoqués par les substances toxiques ou les agents infectieux qui lèsent les cellules hépatiques. Parmi les substances toxiques, nous signalerons le chloroforme, l'arsenic et surtout le phosphore. Parmi les agents infectieux, on peut mentionner diverses bactéries et surtout des protozoaires ; chez les animaux, les piroplasmes ; chez l'Homme, le tréponème de la syphilis ; le spirochète de l'ictère infectieux à rechute (*Spirochæta ictero-hemorragiæ*) ; on sait qu'il est facile de reproduire chez le Cobaye l'ictère à spirochétose.

Puisque les divers agents pathogènes, toxiques ou infectieux, agissent en lésant la cellule hépatique, le problème se trouve ainsi posé : par quel mécanisme l'altération du foie provoque-t-elle la rétention des produits biliaires ?

L'expérimentation ne nous fournit pas beaucoup de renseignements.

En injectant de l'huile phosphorée sous la peau d'un Chien porteur d'une fistule biliaire, on voit tout d'abord augmenter la sécrétion de la bile : ce premier phénomène est en rapport avec une congestion du foie, puis survient la dégénérescence rapide de la glande qui reste volumineuse ou s'atrophie. La sécrétion de la bile diminue et, à ce moment, c'est-à-dire du deuxième au cinquième jour de l'empoisonnement, l'ictère se développe. L'évolution est analogue chez l'Homme.

Les cellules hépatiques étant ainsi lésées ne doivent pas continuer à fabriquer un excès de bile. Voilà comment on a été conduit à supposer que l'ictère est dû à l'insuffisance des cellules qui deviennent incapables d'excréter les produits élaborés dans les autres parties de l'organisme. Cette conception s'appuie sur l'hypothèse, que nous avons longuement discutée, de la production extra-hépatique du pigment biliaire. Si elle a été acceptée par beaucoup de cliniciens, elle semble fragile à la plupart des physiologistes.

LES INFECTIONS BILIAIRES

Il est démontré, depuis longtemps, que les voies biliaires sont facilement envahies par des microbes. Les interventions chirurgicales ont permis de constater que la bile est fréquemment infectée. Blumenthal, examinant la bile recueillie au cours de 14 opérations sur les voies biliaires, obtint les résultats suivants : bile sans microbes, 4 cas ; colibacille, 4 cas ; bacille typhique, 4 cas ; bacille paratyphique, 1 cas ; bacille indéterminé, 1 cas.

Ce sont les bacilles du groupe coli-typhique que l'on décèle le plus souvent. Mais on a signalé beaucoup d'autres microbes, staphylocoque, streptocoque, tétragène, bacille du choléra, pneumo-bacille, bacille tuberculeux, bacilles anaérobies.

Pour expliquer l'infection des voies biliaires, deux théories sont en présence : l'une suppose l'ascension des microbes qui profitent du trouble apporté par la maladie dans la sécrétion biliaire, pour remonter du duodénum dans le canal cholédoque ; l'autre affirme que les microbes, après avoir envahi le sang, s'échappent par les voies biliaires. Ce dernier mécanisme d'infection est le plus fréquent. Rosenow a obtenu des cholécystites en injectant dans les veines un streptocoque ; le même microbe introduit dans les voies biliaires n'a produit aucun trouble.

De nombreuses recherches établissent que les bacilles du groupe coli-typhique, bacille typhique, bacilles paratyphiques, colibacille, injectés dans les veines, passent facilement dans la bile. Ils y apparaissent vers la deuxième heure et commencent à diminuer de nombre vers le quatrième ou cinquième jour. Puis, peu à peu, ils finissent par disparaître ; mais, en certains cas, ils persistent fort longtemps, jusqu'à 3 mois (Blachstein, Cushing) et 4 mois (Welch, Dörr).

Cette longue persistance s'explique, d'après Vincent, par ce fait que les anticorps du sang, bien qu'ils passent dans la bile, n'y restent pas. Aussi ce liquide est-il dénué de propriétés bactéricides chez les animaux infectés ou immunisés.

Les expériences de Breton, Bruyant et Mezie montrent avec quelle facilité les bacilles ingérés passent dans la bile. On fait avaler à des animaux des cultures d'un bacille, *Bacillus prodigiosus*, qu'il est facile de reconnaître à la couleur rouge de ses colonies. La bile, examinée de 3 à 4 heures après le repas, contient le microbe dans 60 o/o des cas, quand la culture est ingérée, mélangée à de la pulpe de betterave ou à du lait. La proportion des résultats positifs n'est que de 8 o/o quand les bacilles sont en suspension dans l'eau salée. Dans tous les cas, l'infection des voies biliaires ne se produit pas par ascension des germes, mais par infection préalable du sang, les microbes s'arrêtant dans les capillaires du foie et passant ensuite dans les canalicules biliaires. Les éléments figurés suivraient le même chemin que les matières dis-

soutes. D'après Chiaroluza les microbes pénétreraient directement dans la vésicule, dont les capillaires seraient bourrés de bacilles formant parfois de véritables embolies. Cette conception est étayée par l'expérience suivante : la ligature ou même la résection du canal cystique n'empêche pas la pénétration des bacilles dans la vésicule, preuve évidente de leur arrivée directe sans infection des voies biliaires.

Les microbes peuvent aussi passer directement du sang dans le tube digestif, comme on le constate chez les animaux dont on a lié le canal cystique et le canal cholédoque. Ainsi trois voies d'élimination leur sont ouvertes : les canaux biliaires, la vésicule, la muqueuse intestinale.

La présence de bacilles dans les voies biliaires et dans la vésicule ne suscite souvent aucune réaction appréciable et ne provoque aucun trouble. Ce résultat est important. Les bacilles qui colonisent ainsi dans les voies biliaires s'éliminent constamment par les matières fécales et les sujets sains porteurs de germes peuvent servir à la dissémination des infections ; dans d'autres cas l'infection de la vésicule se traduit par le développement de lésions catarrhales, sécrétion exagérée du mucus et chute épithéliale, lésions superficielles qui finissent par guérir ou qui gagnent en profondeur et aboutissent au développement de cholécystites et d'angiocholites suppurées. Toutes ces lésions ont été reproduites sur les animaux et minutieusement étudiées par les expérimentateurs.

Lithiase biliaire expérimentale. — Il est classique d'admettre, au moins en France, que la formation des calculs biliaires relève de deux mécanismes différents : elle s'expliquerait, d'une part, par une production exagérée et une accumulation de cholestérol, d'autre part, par une infection des voies biliaires. Dans le premier cas, les calculs sont essentiellement formés de cholestérol ; ils en contiennent jusqu'à 98 o/o ; ils sont volumineux et généralement uniques ; dans le second cas les calculs sont formés de bilirubinate de calcium ; ils sont petits, multiples et de couleur foncée.

Cette division schématique ne peut plus être conservée. Chabrol a eu le mérite de montrer, dès 1922, que le sang des malades atteints de lithiase ne contient un excès de cholestérol, c'est-à-dire une proportion supérieure à 2 grammes o/oo, que dans 28 o/o des cas. Gardner et Gainsborough vont plus loin : il n'y aurait jamais d'hypercholestérolémie chez les lithiasiques.

Ainsi s'effondre tout ce qu'on a dit et écrit sur l'hypercholestérolémie, sur les états physiologiques ou pathologiques qui, déterminant ce trouble, préparent le développement de la lithiase.

Il faut renoncer aussi à admettre que le cholestérol est, chez les lithiasiques, sécrété en excès. De nombreuses observations s'inscrivent contre cette théorie. La quantité de cholestérol contenue dans la vésicule des lithiasiques n'est souvent pas plus élevée que normalement. On avait invoqué aussi, pour expliquer la précipitation du cholestérol, une diminution des acides biliaires qui auraient la propriété de les maintenir en dissolution. Mais l'expérience directe infirme cette hypothèse

et le rapport entre le cholestérol et les acides biliaires reste souvent normal.

Il faut donc attribuer à des modifications locales la précipitation du cholestérol, mais l'action des causes invoquées est loin d'être démontrée. On a prétendu que la muqueuse vésiculaire, quand elle est infectée ou altérée mécaniquement, se comporte comme une membrane dialysante, laissant passer l'acide cholalique. Ce fait perd sa signification depuis qu'on a démontré que les sels biliaires ne favorisent pas la dissolution du cholestérol. On a invoqué l'influence du *p*H qui varie de 5,5 à 7,5. On a fait remarquer aussi que le complexe cholestérol-sels biliaires a une charge électrique négative. En cas d'infection, des albumines étrangères de charge positive pénètrent dans la vésicule et déterminent des modifications de l'équilibre électrique.

L'abandon de la théorie hypercholestérolémique donne un grand intérêt d'actualité aux recherches déjà anciennes de Graham (1918), de Mac Carthy et Jackson (1920) et aux travaux plus récents de Tietza et Winkler (1922), Flint (1929), H. Koster (1930). La lithiase biliaire, quelle qu'en soit la forme, qu'elle aboutisse à la production d'un gros calcul de cholestérol ou de petits calculs de bilirubinate de calcium, relèverait toujours d'une infection hépatique. Des biopsies, pratiquées au cours des opérations nécessitées par la lithiase biliaire, démontrent l'existence constante d'une hépatite. Ainsi s'explique la fréquence des ictères lithiasiques sans obstruction des voies biliaires. L'épreuve de la galactosurie, fréquemment positive, met bien en évidence l'existence du trouble hépatique.

On fait jouer depuis longtemps un rôle important à la stase biliaire dans le développement de la lithiase. Les expériences de Peyton Rous et de ses collaborateurs apportent un appui à cette conception (1). Les auteurs opèrent sur des Chiens, dont la bile contient peu de cholestérol et possède la propriété de dissoudre les calculs biliaires de l'Homme. Leur introduction dans la vésicule du Chien est suivie d'une disparition rapide (Harley et Barral, Haussemann). Cependant, sans modifier le régime alimentaire et en évitant toute infection, on peut provoquer chez le Chien le développement de lithiase, simplement en ralentissant le cours de la bile ; ainsi agissent toutes les causes qui diminuent la motilité des canaux biliaires. Peyton Rous, Mc Master et Drury enlèvent la vésicule et fixent le canal cholédoque sur un tube de verre long de 1 à 2 centimètres. Ce tube est réuni à un tube de caoutchouc qu'on laisse dans la cavité abdominale. Il est replié en U et, après un trajet de 20 à 30 centimètres, vient s'ouvrir à l'extérieur du ventre dans un ballon. La bile s'écoule difficilement, car elle subit une stase dans les conduits inertes qu'elle doit parcourir. Des calculs se forment, mais ils ne sont pas constitués par du cholestérol ; l'analyse y démontre un mélange de bilirubinate et de carbonate de calcium.

(1) Peyton Rous, P. Mc Master and D. Drury. Observations of some causes of gall-stone formation. *The Journal of exp. Med.*, January 1924, t. XXXIX, pp. 77-116.

VII

GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

LE GLYCOGÈNE

Le foie renferme une forte proportion de glucides, dont les uns sont libres, les autres fixés à l'état de complexes. On peut admettre actuellement : 1° des sucres réducteurs libres, dont le principal est du *glucose* ; 2° du glucose fixé à des matières protéiques : c'est le *glucose protéidique* qui constitue une importante réserve de sucre ; 3° du glucose fixé à différentes substances, sulfurées ou phosphorées : c'est un groupe hétérogène ; Drechsel qui en signala l'existence (1886) pensa qu'il avait découvert une substance bien déterminée, et lui donna le nom de *jecorine* (*jecur, jecoris*, foie) ; 4° un glucide colloïdal, analogue à l'amidon, le *glycogène* ; Willstätter et Rhodewald (1) ont montré que la plus grande partie du glycogène (60 à 90 o/o) est libre et peut être extraite par l'eau bouillante ; à côté de ce *lyoglycogène*, il faut placer le *desmoglycogène*, représentant de 10 à 35 o/o de la masse totale qui forme un complexe avec les matières protéiques.

La *matière glycogène* a été découverte par Cl. Bernard, qui l'avait tout d'abord considérée comme de la graisse (2). Il l'a rapprochée ensuite de l'amidon, ajoutant que « aucun autre organe ne la possède (3) ». Rouget, Colin, montrèrent que le glycogène se rencontre dans un grand nombre d'organes et de tissus, ce qui est exact ; mais ils tombèrent dans l'erreur en soutenant que la glycogénie est un phénomène banal, n'ayant aucune importance physiologique.

La distribution du glycogène varie suivant qu'on l'étudie chez l'adulte ou chez le fœtus. Pendant la première moitié de la vie intra-utérine, le foie ne contient pas de sucre. La glycogénie est disséminée dans les diverses portions de l'embryon et dans ses annexes. Chez les Ruminants, on voit sur la face interne de l'amnios des plaques atteignant 3 et 4 mil-

(1) R. Willstätter und M. Rhodewald, Ueber der Zustand der Glykogens in der Leber, im Muskel und in Leukocyten. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, 1934, t. CCXXV, pp. 103-124.

(2) Cl. Bernard, Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et chez les animaux. *Thèse de doct. ès sciences*, Paris, 1853 ; Sur les phénomènes glycogéniques du foie. *Soc. de Biologie*, 1855, p. 2.

(3) Cl. Bernard, Nouvelles recherches expérimentales sur les phénomènes glycogéniques du foie. *Mémoires de la Société de Biologie*, 1857, pp. 5-7.

limètres et renfermant du glycogène ; chez les Carnivores, cette matière est localisée à la périphérie du placenta ; chez les Rongeurs, elle est représentée par une couche blanchâtre de cellules épithéliales glycogènes, situées entre le placenta maternel et le placenta fœtal ; chez les Oiseaux, les cellules du glycogène se trouvent dans la vésicule ombilicale.

Le glycogène apparaît d'abord dans le cœur de l'embryon, puis dans les tissus épithéliaux de recouvrement : épithélium cutané, surface des muqueuses digestive, respiratoire, génitale, urinaire ; les cellules des conduits excréteurs des glandes en renferment également, alors que les culs-de-sac en sont dépourvus ; à la même époque, on en rencontre dans les fibres musculaires, tandis que les glandes, y compris le foie, n'en contiennent pas ou presque pas.

Vers le milieu de la vie intra-utérine, la glycogénie cesse d'être diffuse pour se localiser dans le foie. En même temps, l'eau de l'amnios et l'urine, qui jusque-là étaient sucrées, cessent de l'être. Ces remarquables transformations suivent de très près le développement des îlots de Langerhans. Cette relation embryogénique, mise en évidence par Aron, souligne la synergie fonctionnelle du foie et du pancréas, mais, comme nous l'avons fait remarquer (p. 31) ne peut être acceptée sans réserve.

Au moment de la naissance, le foie est riche en glycogène : chez un nouveau-né de 4 kilogrammes dont le foie pesait 238 grammes, G. Salomon trouva 11 grammes de cette substance. Butte en a décelé dans le foie des Chiens nouveau-nés deux à trois fois plus que dans le foie des adultes. Chez l'adulte, ce sont, en dehors du foie, les muscles qui en contiennent le plus : la quantité en est variable, mais il semble que la totalité du système musculaire en renferme moitié moins que le foie.

Le glycogène se rencontre encore dans les tissus en voie de formation ou de prolifération. Il est très abondant dans les tumeurs cancéreuses. On en trouve dans les cartilages, les épithéliums ; on peut en déceler dans le rein des diabétiques, comme l'a montré Ehrlich. Rouget en a constaté la présence dans le vagin, l'utérus, la peau où il aurait la même signification que la chitine chez les tuniciers. On l'a encore signalé dans la rate, le pancréas, le cerveau (Pavy) et même dans le sang ; mais, il n'est pas probable qu'il soit dissous dans ce liquide : il se trouve dans les globules blancs.

Ziegler fait remarquer qu'on a souvent considéré, comme de nature amyloïde, des foyers d'infiltration glycogénique.

Il semble donc que le glycogène soit beaucoup plus répandu qu'on ne l'avait cru tout d'abord. Mais, ce résultat n'infirme en rien les idées de Cl. Bernard, et le foie n'en reste pas moins le principal réservoir du glycogène. C'est ce que démontrent les résultats suivants empruntés à Schöndorff, qui a dosé le glycogène dans les principaux organes de sept Chiens. Voici les chiffres les plus élevés et les plus faibles, ainsi que les moyennes. Les résultats sont rapportés à 100 grammes :

	Maximum	*Minimum*	*Moyenne*
Foie	18,69	4,35	11,615
Muscles	3,721	0,719	2,054
Intestin.	1,716	0,025	0,858
Os	1,763	0,183	0,842
Peau.	1,597	0,085	0,676
Cœur	1,207	0,099	0,492
Cerveau.	0,266	0,043	0,201
Sang.	0,006	0,001	0,004

La quantité de glycogène que le foie renferme varie suivant l'espèce animale et suivant le régime ; chez le Lapin on trouve de 6,8 ou 7,2 (Richardson) à 16,8 o/o (Otto et Voit) ; chez le Chien 6,8 (Junkersdorf : moyenne de sept analyses). Schöndorf a trouvé 4,35 chez les Chiens au régime carné et 17,1 chez les Chiens au régime mixte.

Bierry et Mme Gruzewska, dosant le glycogène et les autres glucides contenus dans le foie de diverses espèces animales, trouvent les résultats suivants, qui sont rapportés à 100 grammes de tissu frais et sont exprimés en glucose :

	Glycogène	*Autres glucides*
	gr.	*gr.*
Chien I	5,20	»
Chien II	3,70	1,40
Lapin	12,12	1,32
Poulet	0,78	0,90
Marmotte (+ 12°) . . .	3,95	0,29
» (+ 10°) . . .	4,20	0

Par comparaison on a pratiqué les mêmes dosages dans les muscles du Chien II et on a trouvé 1 gr. 44 de glycogène et seulement 0 gr. 06 de glucides.

Ces résultats sont intéressants. Ils montrent que le foie contient, toujours une assez forte proportion de sucre, sauf chez les animaux hibernants. Chez la Marmotte dont la température était à 12° il y avait 0,20 de sucre, mais chez celle dont la température était tombée à 10° toute la réserve glucidique était constituée par du glycogène.

Plus récemment, Bierry a rapporté le résultat des nouveaux dosages qu'il avait faits. Il a trouvé pour 100 grammes de tissu frais, 0,08 chez le Veau, 1,25 chez le Cheval et le Bœuf, 4,38 chez le Cobaye, 13 chez la Grenouille. Chez ce dernier animal, comme l'ont montré les dosages de Goldefederowa, la teneur en glycogène est très variable ; 14 à 2 o/o dans le foie ; 0,9 à 0,4 dans les muscles. C'est au début de l'automne qu'on trouve les chiffres les plus élevés : 13 à 14 o/o en octobre et en novembre ; pendant l'hiver, le glycogène est consommé et la proportion tombe à 4 en mars et à 2 en avril ; puis elle remonte, mais n'est encore que de 4 en septembre (Kato).

En injectant à des Lapins du glucose par la voie sous-cutanée, Lucien

et Parisot ont vu augmenter le rapport du poids du foie au poids du corps. Chez les animaux témoins, il oscillait entre $\frac{1}{35}$ et $\frac{1}{30}$. Chez ceux qui recevaient du sucre, il monta à $\frac{1}{29}$ et même à $\frac{1}{11}$. La surcharge glycogénique entraîne ainsi une hypertrophie du foie et peut aboutir à des altérations cellulaires analogues à celles qu'on observe dans les intoxications.

Préparation du glycogène hépatique. — Pour préparer le glycogène, on doit s'efforcer d'arrêter, le plus promptement possible, toute activité cellulaire. Aussitôt l'animal sacrifié, on enlève le foie et on le plonge dans une grande quantité d'eau bouillante, environ 20 fois le volume de l'organe. On le sectionne en lanières dans l'eau bouillante et, après une dizaine de minutes, on prend les morceaux de foie et on les écrase dans un mortier. Le magma obtenu est épuisé par l'eau bouillante, jusqu'à ce que les liquides de lavage restent clairs ; on les réunit, on les concentre et on les filtre. Généralement on se contente de décolorer la liqueur au moyen du noir animal, puis, de précipiter le glycogène par l'alcool et de le laver à l'alcool et à l'éther.

Pflüger a fait avec juste raison la critique de cette méthode (1). Il a montré que l'extraction du glycogène n'est possible que si l'on a détruit le tissu hépatique par des alcalis caustiques. Il faut pour 20 grammes de tissu employer 90 centimètres cubes d'eau et 10 centimètres cubes d'une lessive de soude à 15 o/o. Le tissu hépatique est complètement dissous sans que le glycogène soit attaqué. Après avoir précipité les alcali-albumines ainsi formées, on transforme le glycogène en glycose et on fait le dosage par les procédés habituels. On constate ainsi que la réserve glycogénique, évaluée autrefois à 10 ou 11 grammes o/oo, atteint 40 et souvent dépasse ce chiffre.

Lorsqu'on opère sur des fragments d'organe ou lorsqu'on poursuit des recherches sur de petits animaux comme les Souris, on peut, suivant le conseil de Policard et Noël, recourir à un procédé néphélométrique, d'après la méthode classique de Fraenkel-Garnier. Le foie rapidement pesé, est broyé avec du sable de Fontainebleau, au contact de 50 centimètres cubes d'une solution d'acide trichloracétique à 4 o/o. Après 1/2 heure de contact, on centrifuge et la solution claire ainsi obtenue est additionnée de trois fois son volume d'alcool à 96°. Le liquide devient opalescent. On le compare aussitôt au néphélomètre avec un liquide témoin préparé en ajoutant trois fois son volume d'alcool à 96° à une solution à 0,1 o/o de glycogène pur dans l'eau.

On peut encore apprécier la teneur en glycogène par l'examen microscopique, en opérant sur des morceaux de foie, qui ont été plongés dans l'alcool aussitôt après leur prélèvement. Autrefois on se contentait de

(1) Pflüger. Article : Glycogène. *Dict. de Physiologie de Ch. Richet*, t. VII, pp. 228-499, Paris 1906.

traiter les coupes par de la gomme contenant du réactif iodo-ioduré. Les masses de glycogène étaient colorées en brun-acajou. Aujourd'hui on colore le glycogène par la créoso-fuchsine à chaud, suivant le procédé de Vastarini-Cresi. Il y a un parallélisme remarquable entre la réaction histologique et le dosage chimique.

Propriétés du glycogène. — Le glycogène, appelé encore amidon animal, zoamyline (Rouget), bernardine (Pavy), hépatine (Pavy), se présente, quand il est bien préparé, sous l'aspect d'une poudre amorphe, blanche, légère, inodore.

C'est une matière colloïde, formant dans l'eau une pseudo-solution opalescente. L'examen à l'ultra-microscope permet de la déceler sous l'aspect de points brillants.

Le glycogène ne traverse pas la membrane du dialyseur et subit le transport électrique : il est entraîné vers le pôle positif.

La solution est fortement dextrogyre : $[\alpha]_D = +196,57$.

Le glycogène a pour formule, comme l'amidon $(C^6H^{10}O^5)^n$. On n'en a pas encore exactement fixé la grosseur moléculaire. Haworth admet qu'elle est d'environ 2.500. Mais il y a des variations d'une espèce animale à une autre. D'après Bell, l'exposant n a la valeur 18 chez le Lapin et la Moule et la valeur 12 chez le Poisson. Le poids moléculaire est donc de 2.916 dans le premier cas et de 1.944 dans le second. Il varie, d'après Bell, avec la nature de l'alimentation. La valeur de n est de 12 chez le Lapin recevant une alimentation mixte ; elle monte à 18 si on fait prendre à l'animal une forte quantité de galactose.

La grosseur moléculaire de l'amidon est bien plus élevée ; elle est d'ailleurs très variable, ce qui tient au grand nombre des variétés de ce polyose. Elle oscille entre 4.860 et 103.300, la moyenne étant d'environ 26.000.

Entre l'amidon et le glycogène existent de nombreuses relations chimiques. C'est ainsi que le glycogène, traité par du sulfate neutre de méthyle $SO^4(CH^3)^2$, puis par de l'eau de baryte, donne un méthyl-glycogène identique au méthyl-amidon : mêmes propriétés physiques, même solubilité dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et le bromoforme. Les deux corps prennent une coloration brune sous l'influence du réactif iodo-ioduré. On a obtenu un hydroxyle sodique $(C^6H^{10}O^5)^2NaO^2$ identique avec l'amidon et le glycogène.

Il est une réaction, bien connue, qui établit entre les deux corps une différence intéressante : l'iode donne avec l'amidon une coloration bleue, avec le glycogène une coloration rouge vineux.

Cette différence tient-elle simplement à une différence de polymérisation ?

Karrer (1) ne le pense pas. Les travaux de Maquenne, confirmés par

(1) P. KARRER. Der Aufbau der polymeren Kohlenhydrate. *Ergebnisse der Physiologie*, 1922, t. XX, pp. 433-476.

Samec et Zwikker, font admettre que l'amidon est formé de deux parties : l'une, l'amylose ou amidon soluble, se colore en bleu par l'action de l'iode et ne donne pas de cendres ; l'autre, l'amylopectine, qui forme avec l'eau un empois, contient du potassium, du calcium et environ 0,175 P^2O^5 o/o. Avec l'iode elle donne une coloration rouge violacé, qui rappelle celle du glycogène.

Il est établi actuellement que l'amidon soluble, l'amylo-pectine et le glycogène, sont constitués par l'union de molécules cristallisées : diamyloses $(C^6H^{10}O^5)^2$ dans l'amidon soluble, dont la formule devient $[(C^6H^{10}O^5)^2]^n$; triamyloses $(C^6H^{10}O^5)^3$ dans l'amylopectine et le glycogène qui ont pour formule $[(C^6H^{10}O^5)^3]^n$. L'analogie entre l'amylopectine et le glycogène est complétée par la présence de phosphates dans les deux corps, car le glycogène, quelque purifié qu'il soit, donne toujours des cendres. La teneur en P^2O^5 est 0,72 o/o dans les sols et 0,12 dans les gels. On sait d'ailleurs par les travaux de Lebedew et de Harden Young et par ceux de Embden, que l'amidon attaqué par la levure et le glycogène hydrolysé par le muscle, donnent toujours une certaine quantité d'acide phospho-saccharique.

Les solutions de glycogène prennent, sous l'influence du réactif iodo ioduré, une coloration rouge vineux, et une teinte brune quand la substance n'est pas pure ; cette coloration disparaît quand on chauffe le liquide, pour reparaître quand on le laisse refroidir.

Le glycogène est précipité par le tanin, la chaux, la baryte, l'acétate basique de plomb : cette dernière réaction permet de le distinguer de la dextrine. Il précipite par l'alcool. Mais il faut d'autant plus d'alcool pour amener sa précipitation que la préparation est plus pure. Il suffit d'ajouter un peu de chlorure de sodium pour voir un dépôt se produire aussitôt.

Le glycogène ne réduit pas les liqueurs cupro-potassiques. Cependant il possède, comme le glycose, un pouvoir réducteur et un pouvoir oxydant qu'on met en évidence en le faisant agir soit sur du bleu de méthylène, soit sur de la pyrocatéchine. Son action oxydante sur l'adrénaline est très manifeste.

Les solutions colloïdales de glycogène sont éclaircies par les liquides alcalins même étendus. C'est ce que produisent les dilutions de potasse ou de soude à 1/100.000 (Jacot). Chauffé avec la potasse, le glycogène hépatique n'est pas attaqué, mais il perd son opalescence et se rapproche ainsi du glycogène musculaire dont les solutions sont transparentes.

Les acides provoquent une floculation qui disparaît sous l'influence des bases. Les solutions concentrées de sulfate de magnésium ou d'ammonium ont une influence analogue. La floculation est également obtenue avec l'alcool éthylique, les chlorures de mercure, de cuivre, de zinc, de baryte, le lactate de fer. Le glycogène et la lécithine mis en contact forment, mais assez lentement, une floculation réciproque. L'in-

suline exerce également sur le glycogène une action floculante. Jacot (1), à qui nous devons tous ces détails, a encore étudié le pouvoir d'adsorption du glycogène qui est très marqué avec certains métaux, comme le fer ou le cuivre.

Traité par l'acide azotique concentré, le glycogène donne de la xyloïdine, détonant à 180°.

Le glycogène se transforme facilement en sucre et, réciproquement, Erwin Voit a réussi à transformer le glucose en glycogène.

Quand on fait bouillir le glycogène pur en présence d'acide sulfurique dilué, ou mieux dans une solution contenant 2 0/0 d'acide chlorhydrique, on obtient du glucose. On admet que 97 0/0 du glycogène sont transformés en sucre. Il faut multiplier par 0,927 la quantité de sucre fournie par le dosage pour connaître la teneur du liquide en glycogène.

Mme Gatin Gruzenska met du glycogène en contact avec de l'eau oxygénée à la température de 38°. Il se fait un dégagement de CO^2, en même temps qu'il se forme de la dextrine, du maltose et de l'acide gluconique. Il y a donc à la fois hydratation et oxydation. On sait d'ailleurs que l'eau oxygénée, dans maintes circonstances, donne naissance à des processus d'hydrolyse.

Sous l'influence des ferments amylolytiques, le glycogène se transforme en dextrines, isomaltose, maltose et, finalement, glucose. Ces transformations successives se font très rapidement. Aussi, les stades intermédiaires passent-ils facilement inaperçus.

DISTRIBUTION DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE

Le glycogène, dont la quantité varie suivant une foule de circonstances que nous indiquerons plus tard, n'est pas également réparti dans les diverses portions du foie. Rathery et Kourilsky, ainsi que Chaikof, ont montré que d'un lobe à l'autre, la proportion varie de 3 à 14 0/0. Si l'on étudie chaque lobule, on constate que ce sont les cellules centrales qui en sont le plus chargées ; et, pour chaque cellule, c'est dans la partie qui regarde le centre du lobule que cette matière s'accumule ; il en résulte que, dans un lobule, le glycogène va en diminuant de la périphérie au centre ; autrement dit, il semble que le glycogène tende constamment à s'accumuler dans les portions avoisinant les origines des veines sushépatiques, d'où il sera, après saccharification, entraîné dans la circulation sanguine.

Cl. Bernard, Robin, Schiff pensaient que le glycogène se dépose dans les cellules sous forme de granulations. D'après Arnold, les productions colorables par la safranine et la fuchsine acide, qu'on désigne sous le

(1) M. Jacot. *Glycogène, adrénaline et insuline*. Un vol. de 211 pages, Paris, 1926.

nom de plasmosomes, sont des granulations de glycogène. Cette substance s'accumulerait ainsi autour des noyaux et contribuerait également aux formations réticulées et fasciculées qui constituent l'appareil mitochondrial.

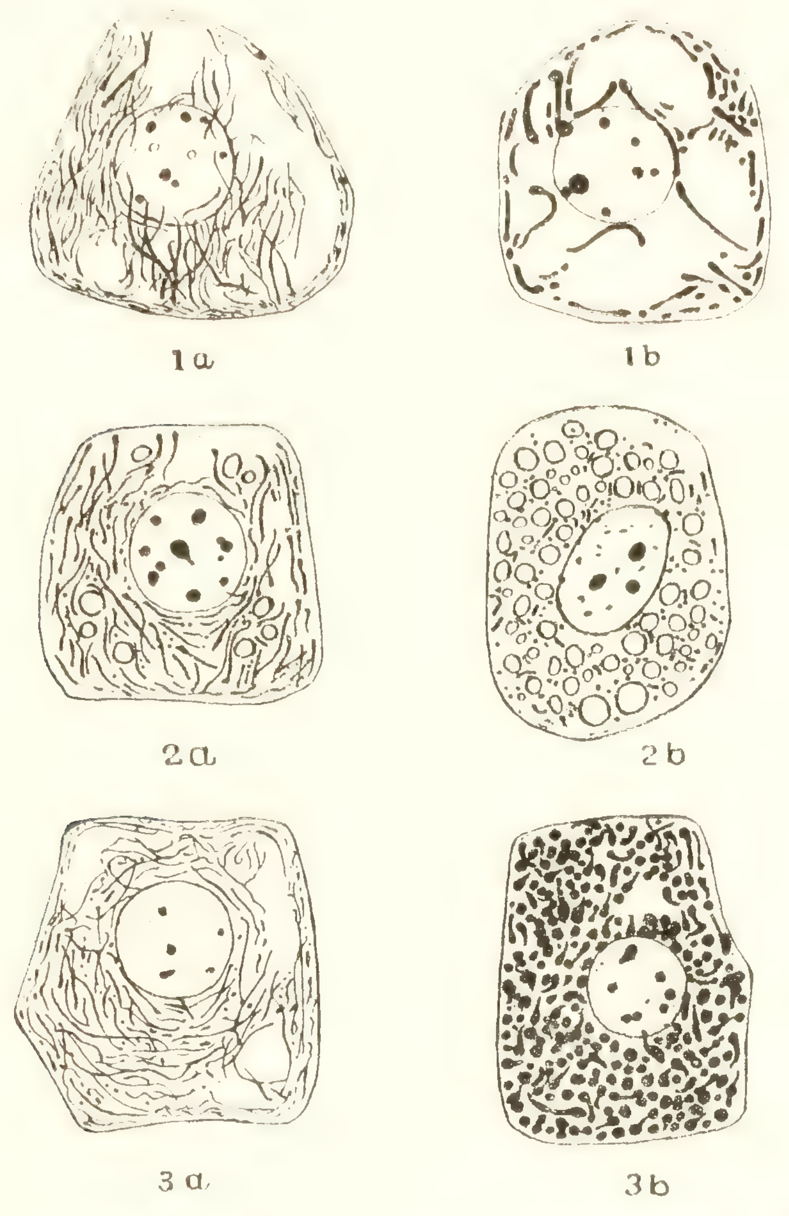


Fig. 8 (d'après R. Noël). — Cellules hépatiques après nourriture aux glucides (1 *a*, 1 *b*), au lard gras (2 *a*, 2 *b*), au blanc d'œuf cuit (3 *a*, 3 *b*).

L'opinion d'Arnold semble contredite par les faits les plus récemment observés. Les expériences de Rathery démontrent que les plasmosomes sont extrêmement abondants chez les Lapins dont le foie est totalement ou presque totalement dépourvu de glycogène, à la suite d'une inanition prolongée, complétée parfois par des injections d'adrénaline ou de sulfate de strychnine. D'un autre côté, Launoy a établi que les formations réticulées du prétendu appareil mitochondrial ne s'obser-

vent pas sur les morceaux de foie prélevés aussitôt après la mort et convenablement fixés. Ce sont simplement des altérations d'origine autolytique.

On peut donc conclure, comme l'avaient déjà fait Bock, Hoffmann, Ranvier, que le glycogène s'accumule dans le foie à l'état de masses amorphes, en suspension colloïdale. Les plasmosomes semblent en rapport, non pas avec la formation glycogénique, mais avec la sécrétion biliaire.

L'examen histologique a permis de reconnaître que l'aspect des cellules hépatiques varie avec le régime. R. Noël (1) qui a repris avec soin l'étude de la question, après Heidenhain, Afanassiew, Bœhm, Gilbert et Jomier, Fiessinger, a montré que le protoplasma des cellules provenant d'animaux soumis à un régime hydrocarboné, est remarquable par de vastes plages blanches limitées par des travées cytoplasmiques partant de la zone périnucléaire et se raccordant à la bordure protoplasmique périphérique. Le chondriome est raréfié dans les travées qui limitent les espaces clairs. Les plages claires, qui renferment chacune un ou deux corpuscules graisseux, semblent constituées par des amas de glycogène (fig. 8).

Hall et Mac Kay, étudiant le foie de Lapins mis au régime des carottes crues, trouvent une quantité considérable de glycogène, jusqu'à 13 o/o. Les mitochondries perdent leur aspect bacilliforme et deviennent de longs filaments, des sphérules ou de gros bâtonnets qui s'amassent autour du noyau. Après 12 heures de jeûne, les mitochondries sont devenues des sphérules éparses dans le protoplasma. Ainsi les filaments sont en rapport avec une accumulation de glycogène et les sphérules avec une rapide glycogénolyse (2).

INFLUENCE DU JEUNE ET DE L'ALIMENTATION SUR LA RICHESSE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE

Sous l'influence du jeûne, le glycogène hépatique diminue et il est classique d'ajouter qu'il finit par disparaître. Ce dernier résultat qui précède de peu la terminaison fatale, s'observe au bout d'un temps qui varie notablement, suivant l'espèce sur laquelle on opère et l'état antérieur du sujet.

(1) R. Noël. Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la souris blanche. *Soc. de Biologie*, 1922, t. LXXXVI, p. 190 ; Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Thèse pour le doctorat ès sciences naturelles*, Paris, 1922-1923.

(2) E. M. Hall and E. Mac Kay. The relation between the mitochondria and glucose-glycogen equilibrium in the liver. *American Journal of Pathology*, 1933, t. IX, pp. 205-220.

On donne comme moyennes du temps nécessaire à la disparition du glycogène les chiffres suivants :

Rat	2 jours
Cobaye	2 —
Poule.	3 à 4 —
Lapin.	4 à 8 —
Chien.	3 semaines
Grenouille	l'été, 2 à 6 semaines l'hiver, 3 à 4 mois
Colimaçon, Limace	20 jours

Tous ces résultats devraient être soumis à une révision sérieuse. Trop souvent pour rechercher le glycogène, on a eu recours à des méthodes imparfaites. C'est ce que fait justement remarquer Pflüger. En utilisant son procédé de dosage qui consiste essentiellement à détruire le parenchyme hépatique par un chauffage prolongé dans une solution de potasse, Pflüger a constaté que le jeûne ne fait jamais disparaître la totalité du glycogène hépatique et que cette substance diminue dans des proportions très variables, alors que les animaux semblent placés dans des conditions identiques. Il cite l'exemple d'un Chien dont le foie, après 20 jours de jeûne, renfermait encore 4,8 o/o de glycogène. Réciproquement, Külz ayant donné à 16 Pigeons des rations alimentaires identiques pendant 8 jours, les sacrifia et obtint des résultats nullement comparables : chez deux animaux le foie avait perdu son glycogène ; chez les quatorze autres, la proportion variait de 0,46 à 6,95 o/o.

Cependant Machaïlesco, en opérant sur le Chien et en utilisant la méthode de Pflüger, a constaté que parfois le glycogène a disparu au bout de 15 à 20 jours de jeûne. Le plus souvent on en trouve encore après 21 jours, mais seulement à l'état de traces. Il semble que chez les animaux dont le foie ne contient plus de glycogène, un autre facteur est intervenu qui a ajouté son influence à celle de l'inanition. Très souvent les animaux inanitiés succombent au milieu de convulsions et ce sont les mouvements musculaires qui épuisent la réserve glycogénique.

On peut d'ailleurs, pour favoriser la disparition du glycogène, provoquer chez l'animal de violentes contractions musculaires, par exemple en le contraignant à un travail fatigant dans un appareil rotatoire ou en le soumettant pendant 5 heures à l'influence de la strychnine. Sous l'influence des mouvements ainsi provoqués, le foie et les muscles perdent leur réserve glucidique. Ces expériences sont délicates, trop souvent les convulsions strychniques, malgré la respiration artificielle, entraînent la mort de l'animal. Les résultats ne sont pas non plus parfaitement constants : du glycogène peut se reformer aux dépens des réserves contenues dans les divers organes et du glucose que renferme le sang. C'est ce que démontrent les expériences de Frentzel.

L'influence primordiale des convulsions ressort des expériences de

B. et C. Heymans (1) qui ont montré que, chez le Lapin, la teneur du foie en glycogène ne diminue pas notablement quand on a provoqué de l'hypoglycémie, s'il ne se produit pas de convulsions.

Mlle Gatin Gruzewska propose une autre méthode. Aux animaux soumis depuis quelques jours au jeûne, elle injecte dans le péritoine, 1 milligramme d'adrénaline par kilogramme. Le glycogène disparaît à peu près complètement dans ces conditions.

Quand le glycogène hépatique est fortement diminué par un jeûne prolongé, on peut, en reprenant l'alimentation, déterminer quelles substances sont capables de reformer la réserve glycogénique.

Considérons d'abord les *glucides*. Paulesco opère sur des Chiens inanitiés et, en leur faisant ingérer, pendant quelques jours de suite, différents glucides, glucose, saccharose, lactose, maltose, dextrine, amidon, il voit dans tous les cas le glycogène se reformer.

Mais il faut pousser plus loin l'analyse et chercher quelle est l'action du foie sur chaque glucide. De nombreuses expériences, confirmant celles de Claude Bernard, démontrent déjà que le foie laisse passer le saccharose. Mais ce sucre n'est absorbé que dans une minime proportion et s'élimine par l'urine, sans pouvoir être utilisé. Ce qu'il faut étudier, c'est l'action du foie sur les produits d'hydrolyse qui prennent naissance dans l'intestin sous l'influence des ferments qui s'y déversent et qui sont au nombre de trois : glucose, lévulose, galactose.

L'action du foie sur le glucose a été mise en évidence par Cl. Bernard : le glucose, injecté dans une veine périphérique, passe dans l'urine ; injecté dans un rameau de la veine porte, il reste dans l'économie, ce qui prouve son arrêt par le foie. Mais le résultat ne s'observe que si la solution employée est suffisamment diluée et si elle est injectée avec une certaine lenteur. Les substances que le foie arrête traversent librement la glande, quand elles arrivent en trop forte proportion au contact des cellules. C'est une règle générale, dont nous trouvons ici un premier exemple.

Une démonstration encore plus rigoureuse nous est fournie par Luchsinger et par Grübe (2), qui, au moyen de perfusions, ont démontré l'arrêt du glucose et sa transformation en glycogène.

Par la méthode des circulations artificielles ou par l'introduction des solutions sucrées dans une veine mésaraïque, Luchsinger, Grübe, Freund et Popper ont constaté que le glucose et le *d*-fructose sont les principaux producteurs du glycogène. Les expériences de Grübe ont été faites sur des foies de Chat, irrigués avec une solution isotonique contenant 1 0/0 de glucose. Voici les moyennes de quatre expériences :

(1) B. et C. Heymans. Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique. *Soc. de Biologie*, 30 mai 1926, t. XCIII, p. 50.

(2) Grube. On the formation of Glycogen in the artificially perfused Liver. *Journal of Phys.*, 1905, t. XXIX, p. 276 ; Untersuchungen über die Bildung des Glycogens in der Leber. *Pflüger's Archiv.*, 1907, t. CXVIII, p. 1.

	Glycogène	*Glucides*
Avant l'irrigation	1.21	1.42
Après l'irrigation	2.23	3.44

La méthode des perfusions intrahépatiques a été encore utilisée par Steinberg, Barrensheen, Isaac et Adler, Cori, et a permis de reconnaître que le fructose se transforme en glycogène comme le glucose, mais un peu plus lentement. Le glycogène ainsi formé est identique au glycogène produit par le glucose et, comme lui, il est dextrogyre.

Les résultats sont analogues chez les poïkilothermes. Le foie de la Tortue possède un pouvoir glycogénoformateur très marqué. Il le conserve même après l'extirpation du pancréas. Rishi a montré que le sang de la Tortue normale ne contient pas de sucre réducteur. L'extirpation du pancréas entraîne, comme chez les Mammifères, la disparition du glycogène hépatique, en même temps qu'elle provoque l'hyperglycémie et la glycosurie. Si alors on fait une circulation artificielle à travers le foie, on constate que du glycogène se régénère aux dépens du glucose et du fructose. Mais le glucose donne un meilleur rendement. D'après Grübe, la proportion de glycogène augmente de 1.000 o/o avec le glucose ; de 49 à 84 avec le fructose.

Si le foie est capable de former du glycogène aux dépens du *d*-fructose, il est également capable de transformer ce sucre en *d*-glucose. C'est ce que Isaac a constaté par la méthode des circulations artificielles : le *d*-fructose ajouté au sang circulant disparaît progressivement et est remplacé par du dextrose. Le fructose doit traverser le foie pour être utilisable par les cellules de l'organisme. C'est ce que démontrent les observations faites sur des Chiens dont le foie a été extirpé. Sachs avait constaté autrefois que les Grenouilles hépatectomisées étaient incapables d'utiliser le fructose. Bollman et Mann, étudiant ce qui se passe au cours de l'hypoglycémie qui se produit chez le Chien dont le foie a été enlevé, ont pu retarder la mort en injectant du *d*-fructose dans les veines ; mais la survie est moins longue qu'avec le glucose : il y a donc utilisation du sucre ; mais, cette utilisation en l'absence du foie, est peu marquée. Si l'on enlève en même temps l'estomac, l'intestin et le foie, la conversion du fructose en glucose ne se fait plus et, malgré l'injection de ce sucre, les symptômes de l'hypoglycémie se développent et entraînent la mort. Mais si on enlève l'intestin et l'estomac en conservant le foie, l'action du fructose redevient manifeste. On peut donc conclure que le fructose est converti en glucose dans le foie et, accessoirement, dans l'intestin.

Utilisation du galactose. — Des trois hexoses auxquels aboutissent les transformations des différents glucides alimentaires, le galactose est celui qui est le moins apte à former du glycogène et le moins facilement utilisable par les tissus. C'est aussi celui pour lequel l'intervention du foie est le plus nécessaire. Mais, et c'est là un fait d'un

intérêt capital, il existe un rapport étroit entre la fonction glycogénique du foie et son action sur le galactose. Il en résulte que le galactose est le meilleur sucre qu'on puisse utiliser pour explorer la valeur fonctionnelle du foie. Si, comme le conseille Bauer (1), on fait prendre à un sujet normal, 40 grammes de galactose, le sucre n'est pas éliminé par l'urine ou n'est éliminé qu'en petite quantité, 2 à 3 grammes au maximum. Si l'élimination dépasse 3 grammes, on peut conclure avec une quasi-certitude à un trouble hépatique. Ce résultat, confirmé par un grand nombre d'observateurs, permet de conclure que « l'épreuve de Bauer » possède une grande importance clinique. On peut l'utiliser avantageusement en suivant les variations de la glycémie. O. B. Bode fait ingérer à jeun 40 grammes de galactose et dose le sucre du sang au bout de 30, de 60, de 90 et de 120 minutes. Une augmentation de 30 o/o indique un trouble fonctionnel du foie.

Les expériences poursuivies sur le galactose sont souvent contradictoires, car elles sont assez délicates. La distinction entre glucose et galactose n'a pas toujours été bien faite et, trop souvent, on n'est pas parvenu à établir la nature du sucre trouvé dans le sang ou dans l'urine. Ainsi, Isaac et Adler, ayant eu recours à la perfusion, n'ont pu démontrer, d'une façon irréfutable, la transformation du galactose en glucose.

Il a été plus facile d'établir que le galactose peut servir à la reconstitution du glycogène. Mais d'après Voit, son action serait assez limitée. Si les expériences sont assez souvent contradictoires, c'est que, dans la plupart des cas, on a opéré sur des animaux laissés à l'inanition pendant quelques jours. La proportion de glycogène ayant diminué, l'appréciation était plus facile ; mais, comme nous l'avons dit, l'action du foie était entravée. Il y a là une cause d'erreur dont il faut tenir compte. C'est ainsi qu'Ishimosi laisse des Lapins à l'inanition pendant 4 jours ; la teneur du foie en glycogène tombe à 0,27 o/o ; il injecte alors du glucose ou du fructose ; le glycogène se reforme et la proportion monte à 5 o/o. S'il emploie du galactose ou un disaccharide, saccharose ou lactose, le foie ne reforme pas sa réserve glycogénique. Deuel, Gulick et Grunewald opèrent sur des Chiens ; après 6 jours de jeûne, ils leur font prendre du glucose ou du galactose ; avec le premier de ces deux sucres la formation du glycogène est très notable au bout de 6 heures ; avec le second, elle se manifeste beaucoup plus tardivement, entre la 12e et la 72e heure.

L'action du foie sur le galactose ressort des expériences que Fischler a faites sur des Oiseaux ; ce sucre injecté dans les veines ne passe qu'en faible proportion dans les urines : 4 à 10 o/o de la quantité introduite. Après extirpation du foie, l'élimination rénale atteint 79 o/o. Nous avons déjà signalé les expériences de Grübe sur les Tortues. En

(1) R. Bauer. Ueber die Assimilation von Galaktose und Milchzucker beim Gesunden und Kranklhen. *Wiener med. Wochenschrift*, 1906, t. LVI, p. 20 ; Die Prufung der Leberfunktion mittels die Probe auf alimentäre Galaktosurie. *Berliner Kl Wochenschrift*, 1912, t. XLIX, p. 1498.

pratiquant des circulations artificielles à travers le foie, il a vu le glycogène augmenter de 1.000 o/o avec le glucose, 49 à 84 avec le fructose, tandis qu'avec le galactose les résultats ont été très variables : l'augmentation oscillant entre 0 et 52 o/o.

Les expériences de Mann et Magath, de Bollman, Power et Mann sont fort intéressantes. Elles démontrent que chez les Chiens dont on a extirpé le foie et qui sont atteints des divers troubles liés à l'hypoglycémie, le galactose peut améliorer leur état, mais il agit faiblement ; c'est un antidote, mais un mauvais antidote, ce qui s'explique facilement : 80 o/o de la dose injectée passent dans l'urine. Ainsi, en dehors du foie, le galactose peut être utilisé, mais dans une faible proportion.

Cette conclusion cadre parfaitement avec les résultats observés par Brandt sur des Chiens normaux et sur d'autres porteurs d'une fistule d'Eck. Les premiers éliminent de 4 à 10 o/o du galactose introduit dans leur organisme, les seconds 79 o/o.

Pour que le foie agisse sur le galactose, il faut, avons-nous déjà dit, qu'il contienne du glycogène. C'est ce qui résulte nettement des expériences de Barrenscheen sur des animaux soumis à un jeûne plus ou moins prolongé et des observations d'Akerren sur des Hommes soumis au régime cétogène. Akerren (1) a fait ingérer 400 grammes de galactose à 27 enfants et 18 adultes. Il trouve, en moyenne, chez les enfants à un régime normal, 2 gr. 6 de sucre et, après les avoir soumis pendant quelques jours à un régime cétogène, 5,4. Chez l'adulte, les chiffres sont moins élevés, ce qui s'explique facilement : la quantité de sucre étant la même, la proportion est moins forte : on en trouve en effet 0,65 et 1,7. Le rapport est exactement le même dans les deux séries, soit 2,07. Le sucre excrété est du galactose.

Bodansky (2), fut le premier à constater que l'administration simultanée de glucose et de galactose favorise l'utilisation de ce dernier. De nombreuses recherches faites sur l'Homme et sur les animaux ont confirmé le fait ; mais les interprétations ont varié. Corley pense, sans être absolument affirmatif, que le glucose favorise l'élimination du galactose. Weltmann, Bloch et Weisz admettent que le glucose contribue à l'assimilation du galactose. C'est ce que démontrent les expériences de Fiessinger et Schrumpf : sous l'influence du glucose, le galactose est plus facilement oxydé dans le foie et les autres tissus.

Quel qu'en soit le mécanisme, l'action du glucose est d'une grande importance. Dans les conditions normales, on ingère du lactose qui se dédouble en galactose et glucose ; ce dernier vient favoriser l'utilisation du galactose.

Une autre conclusion peut être tirée de ces faits. C'est que la recherche de la galactosurie est capable de rendre de grands services en cli-

(1) Y. Akerrén. *Experimental changes in liver function*, pp. 115-132. Upsola, 1934.

(2) M. Bodansky. Fructose, glucose and galactose tolerance in dogs. *Journal of biol. Chemie*, 1923, t. LVI, p. 387.

nique : c'est une des bonnes méthodes pour l'exploration fonctionnelle du foie. Il faut ajouter que le système réticulo-endothélial intervient dans la fixation du galactose et aussi du fructose. Si on bloque ce système par l'encre de Chine, les courbes glycémiques ne sont pas modifiées quand on administre du glucose. Elles sont plus élevées avec le fructose et plus encore avec le galactose (1).

Les faits cliniques trouvent d'ailleurs une base solide dans les recherches des expérimentateurs qui ont vu la galactosurie se produire facilement quand le foie est altéré ou, plus exactement, quand existe un trouble de la fonction glycogénique. C'est ce qui ressort des expériences de Bauer sur des animaux empoisonnés par le phosphore et de Polson sur des Lapins atteints de nécrose hépatique par injection intrapéritonéale de 8 à 10 centimètres cubes d'huile minérale. En introduisant du galactose par une veine mésaraïque, Wörner a bien montré que, dans ces conditions, le foie devient incapable de fixer le sucre.

Pavel fait jouer un certain rôle au pancréas dans les épreuves de galactosurie provoquée. Dans l'ictère catarrhal et dans la cirrhose, les troubles de la glycopexie sont liés à des troubles pancréatiques. Dans les ictères par rétention, le pancréas est indemne et l'épreuve de la galactosurie provoquée reste négative. Cette conception cadre avec ce que nous savons sur le pouvoir glycopexique de l'insuline et complète les résultats que nous avons relatés.

Glucose et acide lactique. — De nombreuses expériences, parmi lesquelles on peut citer celles de Boldes et Silberstein, Embden et Kraus, Weiske et Flechsig, Pi Suner, démontrent que le foie possède la propriété de transformer l'acide lactique en glucose et en glycogène. Ce résultat a une importance capitale, car de l'acide lactique est constamment produit dans le muscle ; il passe dans le sang, arrive au foie qui l'arrête et le transforme. Aussi le sang des veines hépatiques contient-il moins d'acide lactique que le sang de la veine porte : 21 mgr. 1 0/0 contre 26,7 (Nitzescu et Munteanu). Par la méthode des circulations artificielles, Parnas et Baer ont constaté que les lactates ajoutés au sang qui traverse le foie, se transforment en glucose. Opérant sur des Rats, von Euler a observé la résynthèse du glycogène par l'acide lactique ou l'acide pyruvique, qu'il faisait ingérer ou qu'il faisait passer à travers le foie. F. et T. Cori font ingérer des lactates à des Rats soumis au jeûne : 40 0/0 de l'acide lactique ainsi introduit reconstituent du glycogène hépatique. Opérant sur des Chiens et des Lapins, Nitzescu et Benetato constatent que les lactates augmentent le glycogène hépatique quand on les injecte dans les veines ; ils agissent encore mieux quand on les fait ingérer.

Réciproquement, l'extirpation du foie entraîne une augmentation de la lactacidémie. Opérant sur des Chiens à jeun depuis 12 heures,

(1) R. Martinetti. Importanza del sistema reticulo-endoteliale nel metabolismo dei carboidrati. *Riv. Pat. sper.*, 1936, t. X, pp. 257-264.

Franke et Malezynski trouvent en moyenne 28 milligrammes d'acide lactique o/o. Après hépatectomie, la teneur en acide lactique monte progressivement et peut atteindre 58 et même 64 milligrammes à la période terminale. Les résultats sont analogues chez le Chien rendu diabétique par extirpation du pancréas. Après avoir enlevé le foie, Petiteau trouve qu'au bout d'une heure le glucose est tombé de 3 grammes o/o à 2,1 et l'acide lactique est monté de 0,3 à 1,1.

Les injections d'adrénaline ont pour effet de diminuer le glycogène musculaire et le glycogène hépatique ; aux dépens du premier se forme de l'acide lactique et aux dépens du second se forme du glucose. Voilà comment on observe une augmentation parallèle de la lactacidémie et de la glycémie (G. Diaz, Diaz-Rubio et Banon). Mais l'acide lactique apporté au foie reconstitue du glycogène.

Dans les affections hépatiques, le parallélisme est rompu : la lactacidémie se produit rapidement ; l'hyperglycémie est tardive et faible. Même sans injecter d'adrénaline, on constate assez souvent un excès d'acide lactique dans le sang, au moins dans les affections graves du foie. On peut d'ailleurs mettre en évidence l'insuffisance de l'organe en injectant dans les veines du lactate de soude. Chez l'Homme normal, l'acide lactique disparaît rapidement et sa disparition est suivie d'une hyperglycémie et d'une consommation plus grande d'oxygène. Chez les individus atteints d'affections hépatiques, l'évolution de ces phénomènes est beaucoup plus lente (Dietrich et Leynen, Snell et Roth).

La transformation réversible du glucose en acide lactique peut être représentée par une formule fort simple :

$$C^6H^{12}O^6 \rightleftarrows 2\,C^3H^6O^3$$

Glycose — Ac. lactique

Les schémas de ce genre, qui ne donnent que les termes extrêmes des réactions, sont beaucoup trop simplistes et ne correspondent pas à la réalité. Il suffit, pour s'en convaincre, de comparer la formule complexe du glucose avec la formule très simple de l'acide lactique. On est donc conduit à placer entre ces deux substances toute une série de corps intermédiaires.

On peut admettre que le glucose se dédouble en glycérose ou aldéhyde glycérique et en aldéhyde pyrotartrique. Ces deux corps donnent facilement de l'acide lactique. Les réactions peuvent être reproduites en dehors de l'organisme. Nef en a démontré la réalité en traitant le glycose par les alcalis.

$$CH^2OH - (CHOH)^4 - COH \quad CH^2OH \quad CHOH \quad COH + CH^3 - CO \quad COH + H^2O$$

Glycose — Aldehyde glycérique — Aldehyde pyrotartrique

$$CH^3 - CO - COH + H^2O = CH^3 \quad CHOH \quad COOH$$

Aldehyde pyrotartrique — Acide lactique

$$CH^2OH - CHOH \quad COH = CH^3 - CHOH \quad COOH$$

Aldéhyde glycérique — Acide lactique

Il existe deux aldéhydes glycériques, l'une dextrogyre, l'autre lévogyre. Le foie a le pouvoir d'unir l'une et l'autre à un isomère à fonction cétonique, la dioxycétone ou glycérose-cétose. Il en résulte, comme l'ont montré les recherches de Parnas, la formation d'un sucre qui diffère suivant que la *d*-glycérolaldéhyde ou la *l*-glycérolaldéhyde entre dans la molécule ; dans le premier cas, on obtient du *d*-lévulose et, dans le second, du *d*-sorbose. C'est ce qu'expriment les formules suivantes :

$$\begin{array}{ll} \text{dioxycétone} & \left\{ \begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C = O \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right. \\ + & \\ d\text{-glycérolaldéhyde} & \left\{ \begin{array}{c} \quad O \\ C \diagup \\ | \diagdown H \\ H - C - OH \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right. \end{array} = \left. \begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C = O \\ | \\ OH - C - H \\ | \\ H - C - OH \\ | \\ H - C - OH \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right\} d\text{-lévulose}$$

$$\begin{array}{ll} \text{dioxycétone} & \left\{ \begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C = O \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right. \\ + & \\ l\text{-glycérolaldéhyde} & \left\{ \begin{array}{c} \quad O \\ C \diagup \\ | \diagdown H \\ HO - C - H \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right. \end{array} = \left. \begin{array}{c} CH^2OH \\ | \\ C = O \\ | \\ OH - C - H \\ | \\ H - C - OH \\ | \\ HO - C - H \\ | \\ CH^2OH \end{array} \right\} d\text{-sorbose}$$

Les deux corps ainsi produits donnent facilement du glucose.

Neuberg, qui a longuement étudié la question, a fait voir que le glucose peut subir cinq séries de transformations. Les plus intéressantes pour notre sujet sont celles qui aboutissent à la formation d'aldéhyde acétique, qui se prête à un grand nombre de réactions de condensation ; de glycérol qui joue un grand rôle dans l'action du foie sur les lipides ; d'acide pyruvique et de méthylglyoxal, ces deux derniers corps étant capables de former de l'acide lactique.

Nous pouvons, en effet, écrire :

$$(1) \quad \underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Glycérol}}{CH^2OH - CHOH - CH^2OH} + \underset{\text{Aldéhyde acétique}}{CH^3 - COH} + CO^2$$

$$(2) \quad \underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Glycérol}}{CH^2OH - CHOH - CH^2OH} + \underset{\text{Acide pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH}$$

$$(3) \quad \underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Méthylglyoxal}}{2CH^3 - CO - COH} + 2H^2O.$$

L'acide pyruvique peut donner de l'acide lactique :

$$\underset{\text{Acide pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} + H^2O = \underset{\text{Acide lactique}}{CH^3 - CHOH - COOH} + O$$

C'est le méthylglyoxal qui semble jouer le rôle le plus important. Il est transformé par un ferment, découvert presque en même temps par Dakin et Dudley et par Neuberg, et dénommé cétoaldéhydomutase ; son intervention ne se produit qu'en présence d'acide ascorbique, qui joue le rôle de coferment :

$$CH^3 - CO - COH + H^2O = CH^3 - CHOH - COOH.$$

Méthylglyoxal. Acide lactique

Qu'il se produise dans le foie ou qu'il lui soit amené par le sang, l'acide lactique, avons-nous dit, est transformé en glucose et ensuite en glycogène. Cette synthèse est favorisée par le pneumogastrique, soit que ce nerf agisse directement (Stefani), soit qu'il agisse indirectement en augmentant la sécrétion de l'insuline. Elle est entravée par les excitations du sympathique (Bufano, Brahdi et Brehme).

En opérant sur la Tortue, Borrenscheen a constaté que le foie est capable de former du glycogène non seulement avec l'acide lactique, mais aussi avec le glycérol, $CH^2OH - CHOH - CH^2OH$; l'acide glycérique, $CH^2OH - CHOH - COOH$; l'aldéhyde glycolique, $CH^2OH - COH$. Chez les Mammifères, les transformations sont lentes, mais elles sont semblables. Ainsi l'aldéhyde glycolique semble bien un producteur de sucre : P. Mayer en injecte 10 grammes sous la peau d'un Lapin et trouve 3 grammes de glucose dans l'urine. Une simple condensation des molécules $CH^2OH - COH$ peut rendre compte du phénomène. Si l'on injecte sous la peau 7 à 8 grammes d'acide tartrique, on trouve dans l'urine, à côté d'une certaine quantité de ce corps, de l'acide lactique et jusqu'à 2 ou 2,5 de glucose.

Le foie peut encore agir sur certains alcools hexavalents, $C^6H^{14}O^6$ ou mieux $CH^2OH - (CHOH)^4 - CH^2OH$. C'est ainsi que la *d*-sorbite, ajoutée au sang qui traverse le foie, se transforme en *d*-glucose et *d*-lévulose. Au contraire la mannite et la dulcite traversent le foie sans subir de modification appréciable. Conformément à ces résultats, Rosenfeld a constaté que la sorbite est assimilable, tandis que la mannite et la dulcite ne le sont pas ou presque pas. Les résultats des circulations artificielles ont été également négatifs avec l'inosite (exp. de Griesbach).

Des pentoses pénètrent journellement dans l'organisme, au moins chez les Herbivores et les Omnivores. Ils se trouvent dans les végétaux à l'état de pentosanes qu'hydrolyse l'acide chlorhydrique du suc gastrique. La désassimilation et l'ingestion de certains produits animaux, riches en nucléines, peuvent libérer encore des pentoses : le pancréas en contient une assez forte proportion : 2,48 pour 100 parties sèches ; le foie en renferme 0,56. Les pentoses sont en partie utilisés par l'organisme, comme le démontre l'augmentation du quotient respiratoire après leur ingestion. Une autre partie est arrêtée et transformée par le foie. C'est ce qui est établi pour le rhamnose et le *l*-arabinose. Avec le *l*-xylose les résultats sont douteux. Le *d*-arabinose est rejeté par l'organisme. Dans tous les cas, c'est du glycogène ordinaire qui se produit : le pentose est transformé en un hexosane.

Pouvoir glycogénétique des protides. — Il n'y a pas que les glucides qui puissent assurer la glycogénie. Cl. Bernard avait constaté que le foie des Chiens nourris avec de la viande ou de la gélatine contenait du glycogène. On lui a objecté que la viande renferme une certaine quantité de glucides. Cette critique s'applique à une expérience qui aurait pu sembler démonstrative : des œufs de Mouches sont placés sur de la viande ; les larves qui en naissent se nourrissent de ce milieu azoté, et pourtant leur corps renferme une assez grande quantité de glycogène, 10 gr. 42 pour 239 grammes de larves, d'après Kulz.

Wolffberg, Naunyn ont donné à des Chiens de la viande dont les glucides avaient été chassés par une ébullition prolongée : le foie contenait du glycogène. Kulz fit mieux : il employa de la viande ayant macéré 48 heures entre 30° et 38° ; il se servit de fibrine, de caséine, d'albumine du sang ou de l'œuf ; toujours il vit se former du glycogène dans le foie, ce qui vient confirmer l'opinion de Cl. Bernard. Tous ces résultats ont été vivement attaqués par Pflüger. D'après ce savant, les aliments employés contenaient des glucides ou bien les albumines qu'ils renfermaient pouvaient abandonner une glucosamine. C'est ce qui est démontré pour le blanc d'œuf, utilisé dans un grand nombre d'expériences. En comparant des Grenouilles dont les unes étaient laissées à l'inanition, dont les autres recevaient comme nourriture une caséine chimiquement pure, Schöndorff a constaté que ces dernières augmentaient de poids, mais leur corps ne renfermait pas plus de glycogène que celui des animaux inanitiés. Blumenthal et Wohlgemuth, en utilisant la caséine et la gélatine, arrivent aux mêmes résultats négatifs.

En s'appuyant sur tous ces faits, Pflüger avait conclu que les matières protéiques ne produisaient du glycogène que si elles renfermaient un groupement hydrocarboné. Mais de nouvelles expériences, faites avec P. Junkersdorf lui ont fait abandonner son opinion première. Des Chiens soumis à une inanition prolongée et à l'influence de la phlorizoside reforment du glycogène hépatique quand on leur fait ingérer des protéines. Les graisses restent sans effet.

De nombreuses expériences, publiées ultérieurement, ont établi qu'un certain nombre d'acides aminés possèdent un pouvoir glycogénétique. C'est ce que Neuberg et Langstein ont observé chez le Lapin avec de l'alanine, Pflüger chez le Chien avec du glycocolle. La glycosurie des Chiens dépancréatés augmente quand on donne une alimentation composée d'acides aminés, alanine, glycocolle, asparagine (Embden et Salomon, Almagia et Embden). Les résultats obtenus avec la leucine sont variables, mais généralement négatifs (Halsey, Simon).

Pour serrer de plus près le problème, on a eu recours à la circulation artificielle. F. Kraus a constaté que les peptones et les globulines sont incapables, dans ces conditions, de reformer du glycogène. Il faut, semble-t-il, qu'elles aient été décomposées en leurs acides aminés. Les recherches de Dakin, de Lombroso et Artom sont tout à fait concordan-

tes : certains acides aminés donnent du glycogène ; d'autres n'en produisent pas. Ce résultat est d'autant plus important que, d'après Janney, il existe un parallélisme remarquable entre le pouvoir glucoformateur de certaines albumines et les acides aminés qu'elles contiennent.

Les acides aminés qui donnent du glycogène sont au nombre de onze : glycocolle, alanine, sérine, isosérine, acide aspartique, acide glutaminique, arginine, ornithine, cystine, cystéine, proline. Sept n'en donnent pas : valine, leucine, isoleucine, lysine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane. Il en est cinq qui produisent de l'acétone : leucine, cystéine, phénylalanine, tyrosine, histidine. D'après tous ces résultats, on peut admettre qu'aussitôt absorbées, les matières protéiques se désagrègent. La partie azotée s'élimine rapidement à l'état d'urée ; le carbone est mis en réserve sous forme de glycogène pour être utilisé ultérieurement. Falta a calculé que sur les 400 calories fournies par 100 grammes d'albumine, 308, c'est-à-dire 80 o/o, doivent être attribuées au glucose d'origine protéique.

Neuberg et Langstein opèrent sur des Lapins qu'ils font jeûner pendant 11 jours. Au bout de ce temps, les réserves glucidiques sont considérablement réduites. Si on a eu le soin de faire prendre aux animaux de 20 à 30 grammes d'alanine, le foie contient encore 2 grammes de glycogène. On trouve en même temps de l'acide lactique dans l'urine. Or, Fischer a réussi à transformer l'alanine en acide lactique par un chauffage avec de l'acide nitrique. C'est un phénomène d'hydratation dont une formule très simple rend compte :

$$\underset{\text{Alanine}}{\begin{array}{l}CH^3\\ \mid\\ CH.NH^2\\ \mid\\ COOH\end{array}} + H^2O \quad = \quad \underset{\text{Acide lactique}}{\begin{array}{l}CH^3\\ \mid\\ CH.OH\\ \mid\\ COOH\end{array}} + NH^3$$

Nous avons déjà dit que l'acide lactique donne facilement du glucose. D'ailleurs, en faisant des injections lentes de glucose, d'acide lactique, d'alanine ou de glycérol, Ch. Reid a obtenu une augmentation du glycogène hépatique.

Utilisant la méthode qu'il avait employée pour les glucides, Paulesco prélève un morceau de foie sur un Chien inanitié, y dose le glycogène et, plus tard, après avoir donné un régime bien déterminé, sacrifie l'animal et fait un deuxième dosage. La viande reforme du glycogène dont la proportion s'élève à 5 gr. 15 o/o, tandis qu'avec la caséine le blanc d'œuf et le jaune d'œuf, la proportion est minime, 0,34 à 0,57.

Pavy avait déjà constaté que la teneur en glycogène était d'autant plus grande que la substance ingérée était plus complexe et que les régimes mixtes valaient mieux que les régimes simples.

Pouvoir glycogénétique des lipides. — D'après Paulesco, les matières grasses ne se transforment pas en glycogène. Mais cette conclusion semble déjà contredite par certains résultats obtenus chez les végétaux et chez les animaux inférieurs. Dès 1859, Sachs avait établi que les plantes transformaient les matières grasses en amidon et en sucre. En étudiant les chrysalides des Papillons, on a vu du glycogène prendre naissance aux dépens des graisses. Chez les animaux hibernants, malgré la persistance des mouvements du cœur et de la respiration, le glycogène diminue à peine, car il s'en produit constamment aux dépens des matières grasses. Cette transformation des graisses en glycogène a été démontrée directement par Seegen, Hildeshein et Leathes, Pflüger. L'adjonction de graisses neutres, de savons, d'acides gras ou de glycérol à de la bouillie hépatique augmente la quantité de glycogène.

De nombreuses expériences ont été faites sur des Rats dont on faisait varier le régime. Elles ont permis de constater que le glycérol, diverses graisses neutres, de nombreux acides gras sont glycogénétiques. Il n'y a que quelques discordances de détail.

D'après Denel, Butti, Hallman et Cutler, les acétylacétate, butyrate, caproate, caprylate, oléate de sodium sont inefficaces ; les propionate, valérate, heptoate et nonylate sont capables de former du glycogène. La trivalérine est un meilleur producteur de glycogène que la tributyrine. Celle-ci donne plus de glycogène qu'un mélange équivalent de glycérol et d'acide butyrique.

Le glycérol, comme tous les alcools ayant une chaîne à nombre impair de carbones, représente une excellente source de glycogène ; mais il n'agit, comme l'ont montré Luchsinger et Heidenhain, que lorsqu'il est administré par la voie digestive ; injecté sous la peau, il reste inefficace. Notons en passant qu'il exerce une action anticétonique.

L'action de l'acide butyrique est mise en évidence par Ströhr. Des Rats reçoivent en même temps que du butyrate de sodium, 0 gr. 1 de glucose. Ils font dans ces conditions un abondant dépôt de glycogène dans le foie. Il semble d'ailleurs que les divers acides gras en C^4 aient une action manifeste : l'expérience a donné des résultats positifs avec l'acide succinique $COOH-CH^2-CH^2-COOH$, l'acide fumarique $CH^3-CH=CH-COOH$, l'acide malique $CH^3-CHOH-CH^2-COOH$.

Les récentes recherches d'Abelin (1) achèvent de démontrer le pouvoir des graisses, qui augmentent de 40 à 60 o/o le taux du glycogène hépatique. Les graisses fluides comme l'huile de lin agissent mieux que les graisses demi-fluides, comme le beurre.

(1) I. Abelin, Zur Kenntnis des Fett. Zuckerstoffwechsels, *Zeitschrift f. gesammte exp. Med.*, 1935, t. XCVI, pp. 1-17.

LE SUCRE PROTÉIDIQUE

Des expériences déjà anciennes tendaient à démontrer que du sucre peut se former alors que la réserve glycogénique du foie est complètement ou presque complètement épuisée. Quinquand avait constaté que des Chiens, soumis à un jeûne suffisamment prolongé pour que la presque totalité du glycogène eût disparu du foie, continuaient, après les hémorragies, à fabriquer de grandes quantités de glucose.

Une remarquable expérience de V. Mering plaide dans le même sens : cet auteur donne 1 gramme de phlorizoside à un Chien, l'animal devient glycosurique pendant 2 ou 3 jours ; au bout de ce temps, le glycogène hépatique est épuisé ; l'animal, qui est laissé à l'inanition, reçoit une nouvelle dose de phlorizoside et, de nouveau, ses urines contiennent du glucose ; il faut donc admettre que ce sucre s'est formé non plus aux dépens du glycogène, mais probablement aux dépens des matières azotées.

La question est entrée dans une voie nouvelle avec la longue série de travaux que Bierry et Rathery ont publiés à partir de 1912 (1). Le point de départ de leurs recherches est cette constatation, en apparence paradoxale, que le sang conserve une proportion normale ou presque normale de glucose alors que la réserve glycogénique du foie est épuisée. Il faut donc admettre que du sucre peut être accumulé dans l'organisme sous une autre forme. Or dans le sang le sucre se trouve sous deux états : une partie est constituée par du sucre libre, ultra-filtrable ; une autre par du sucre combiné aux matières protéiques : c'est le sucre protéidique, qui peut être libéré par hydrolyse.

La quantité de sucre protéidique contenue dans le sang est sensiblement égale à la quantité de sucre libre, tantôt un peu supérieure, tantôt un peu inférieure. Pour déterminer le rôle du foie dans la formation du sucre protéidique, Rathery, en collaboration avec Mlle Y. Laurent, a étudié la protéidoglycémie sushépatique et portale : opérant sur le plasma, ces chercheurs ont trouvé dans la veine porte 0,30 à 1,60 et, dans les veines sushépatiques, 0,24 à 1,50. Dans un certain nombre de cas, le plasma sushépatique contient moins de sucre protéidique que le plasma de la veine porte : il se fait donc une libération de sucre dans le foie. Dans d'autre cas, c'est l'inverse : la quantité de sucre protéidique est plus élevée à la sortie du foie ; il se produit donc une synthèse et, par moments, cette protéidoglycogénèse l'emporte sur la protéidoglycolyse.

En sortant du foie, le sang traverse le poumon. Les expériences de

(1) H. Bierry et F. Rathery. Foie, plasma sanguin et sucre protéidique. *C. R. Acad. des Sciences*, 6 juin 1921 ; *Introduction à la physiologie des sucres*, Paris, 1935 ; Rathery, S. Gibert et Y. Laurent. Étude sur la glycogénèse. *Soc. de Chimie biologique*, 1932, pp. 327-368.

Roger, Rathery et Binet démontrent que cette glande a la propriété de dédoubler le sucre protéidique. La quantité moyenne est de 1,40 o/oo dans le cœur droit, 1,23 dans le cœur gauche.

Bierry, Rathery et leurs collaborateurs ont étudié les variations du sucre protéidique dans les conditions les plus diverses, notamment sous l'influence de l'inanition. Celle-ci a été prolongée pendant 15-25 jours et même 30 jours. Voici quelques-uns des chiffres trouvés :

Plasma	*Jeûne de 13-25 jours (moyennes de 3 expériences)*	*Jeûne de 30 jours*	
	Sucre protéidique	*Sucre libre*	*Sucre protéidique*
Porte	0,62	1,50	5,05
Sus-hépatique	0,91	1,74	4,61
Artériel.	»	1,60	4,82

Ainsi, après 30 jours de jeûne, alors que la réserve glycogénique du foie devait être presque épuisée, le sang contenait une proportion de sucre libre supérieure à la normale et une proportion extrêmement élevée de sucre protéidique.

Dans d'autres expériences, on provoqua des altérations du foie par des injections de solutions acides dans les voies biliaires, la glande profondément altérée ne contenait plus de glycogène et cependant le sang en la traversant se rechargeait en sucre libre et le taux du sucre protéidique restait élevé ; il y a donc une remarquable indépendance entre la fonction glycogéno-pexique et la protéido-glycogénèse.

Les résultats qu'il a obtenus ont conduit Rathery à conclure que le sucre déversé par le foie ne provient pas du glycogène. Car, dit-il, il n'y a aucun rapport direct entre le taux de la glycémie et le taux de la glycogénie hépatique, comme on peut s'en rendre compte en réduisant la réserve glycogénique par l'inanition ou l'injection de phlorizoside. On trouve, par exemple, 1 gr. 14 de sucre dans le sang, alors que la réserve glycogénique est de 0,04, tandis qu'il y en avait 1,44 avec une réserve de 10,93 et 0,82 avec une réserve de 2,84. Mêmes résultats chez les Chiens dépancréatés : 3,86 de sucre dans le sang et 0,26 de glycogène dans le foie. Le foie retient le sucre provenant de l'alimentation, mais après injection intraduodénale de glucose, le glycogène n'augmente pas toujours et, comme l'avaient déjà vu Mac Leod, Slaub et Frolich, la teneur en glycogène n'augmente pas constamment après ingestion de glucose ; parfois même elle diminue.

Ainsi le foie continuant à fabriquer du sucre alors que sa réserve glycogénique est presque épuisée, Rathery est conduit à rejeter les opinions classiques sur l'origine du sucre sanguin. C'est bien dans le foie que le sucre prend naissance, mais ce n'est pas aux dépens du glycogène, c'est aux dépens d'un complexe protéidique. On peut supposer dès lors que le glycogène ne constitue pas la véritable réserve du sucre ; il a une destinée plus haute : il sert aux nombreuses transformations chimiques qui s'accomplissent dans le foie.

Ajoutons, en terminant, que les diverses hormones, dont nous montrerons l'action sur la fonction glycogénique, agissent aussi sur la protéido-glycogénèse. Mais les influences ne sont pas toujours semblables.

SUCRE DU FOIE

A côté du glycogène et du sucre protéidique, le foie normal renferme une certaine quantité de glucose dont la proportion augmente très rapidement après la mort : au bout de 9 minutes, on en trouve quatre fois plus que normalement ; au bout de 25 minutes, on en trouve douze fois plus. Aussi, pour connaître la richesse en sucre pendant la vie, faut-il opérer le plus vite possible. Dans ces conditions, Cl. Bernard trouve que le foie contient 2 à 3 o/oo de sucre ; Dalton, 0,8 à 4,3 ; Seegen, 5 à 6. Mais Pavy donne des chiffres bien plus faibles : 0,2 à 0,6 o/oo et, plus récemment, Girard arrive à un résultat presque semblable, 0,5 o/oo. H. Molitor et L. Pollak trouvent que chez le Lapin comme chez le Chien, le foie contient moins de sucre libre que le sang. Le quotient de partage est représenté par $\frac{\text{sucre foie}}{\text{sucre-sang}} = 0,7$ à 0,8. L'insuline fait baisser le sucre du sang et le sucre du foie ; l'adrénaline fait monter le sucre hépatique plus que le sucre sanguin.

Étant donnée la minime quantité de sucre trouvée par les auteurs, étant donnée son augmentation si rapide après la mort, on a pu se demander si sa présence ne constituait pas déjà un phénomène cadavérique ; aussi a-t-on multiplié les expériences et s'est-on efforcé de diminuer le temps nécessaire pour extraire la glande et la plonger dans l'eau bouillante. Harley inventa même un appareil qui permettait de broyer le foie sur l'animal vivant.

Il est plus facile de résoudre le problème en comparant le sang qui entre dans le foie avec celui qui en sort.

Cl. Bernard, ayant constaté que le sang veineux contient moins de sucre que le sang artériel, fut conduit à rechercher dans quelle partie de l'organisme prend naissance le sucre qui disparaît ainsi dans les capillaires. Il reconnut que le glucose augmente notablement dans la veine cave inférieure, juste après l'embouchure des veines sushépatiques. La quantité du sucre contenue dans le sang du cœur droit varie peu, tandis que, dans la veine porte, la teneur en glucose subit d'incessantes modifications, en rapport avec l'alimentation. Sauf pendant la période digestive, les veines sushépatiques contiennent un sang plus sucré que la veine porte ; elles continuent même à déverser du sucre, alors que l'animal est en inanition. Ainsi donc, sucre en quantités variables dans la veine porte, en quantité constante et généralement supérieure dans les veines sushépatiques, telle est la conclusion à laquelle on est conduit et qui a pour corollaire un arrêt du sucre dans

le foie, un emmagasinement sous une autre forme, une reproduction ultérieure.

Les résultats de Claude Bernard ont été confirmés par la plupart des expérimentateurs qui ont continué l'étude de la question, mais les chiffres trouvés sont assez discordants. C'est qu'il est difficile de réaliser une bonne expérience comparative. Deux méthodes principales permettent de recueillir le sang des veines sushépatiques : l'une consiste à faire la laparotomie, à attirer le foie et à ponctionner directement une des veines efférentes ; l'autre consiste à introduire une sonde par la veine jugulaire et, à travers l'oreillette, à la faire passer dans la veine cave inférieure, puis, si c'est possible, dans les veines sushépatiques ; mais, cette méthode est infidèle, à moins d'ouvrir le ventre et de s'assurer directement du point où a pénétré la sonde.

Dans tous les cas, l'animal n'est plus dans des conditions physiologiques ; le cours du sang est modifié, le foie est profondément irrité, les prises de sang altèrent rapidement la constitution de ce liquide et l'on sait, d'autre part, que les hémorragies retentissent sur la fonction glycogénique ; aussi, conseille-t-on d'opérer simultanément sur les deux veines, ce qui constitue certainement une bonne méthode, mais ne met pas encore l'expérience à l'abri de toute critique.

Les recherches de Abeles font saisir, mieux que tout raisonnement, ces diverses causes d'erreur. Abeles recueille du sang dans la veine sushépatique et constate que la première prise de liquide renferme 1,12 à 1,14 o/oo de sucre ; dans les échantillons prélevés ultérieurement, le sucre monte à 1,5 et même à 1,86, ce qui tient à l'irritation du foie. Rathery et ses collaborateurs se sont mis à l'abri de ces causes d'erreur. Ils ont dosé le sucre dans le sang qui entre dans le foie et dans le sang qui en sort et, comparativement, dans le sang artériel. Les moyennes des 27 analyses qu'ils ont faites se traduisent par les chiffres suivants : sang artériel, 1 gr. 24 o/oo ; sang de la veine porte, 1,13 ; sang sushépatique, 1,27.

Origines et nature du sucre hépatique. — Comparant la cellule hépatique à la cellule végétale, Cl. Bernard avait admis qu'elle devait transformer en sucre l'amidon animal ou glycogène qu'elle avait accumulé.

Il avait montré, en effet, que si l'on abandonne sur une table le foie d'un animal qu'on vient de sacrifier, le sucre augmentait en même temps que diminuait le glycogène. Il avait fait mieux encore : il avait fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle, un courant d'eau glacée jusqu'à ce qu'il eût entraîné tout le sucre. Quelques heures plus tard, un nouveau passage de liquide à travers le foie lavé, ramenait une certaine quantité de sucre. Du glucose s'était donc produit, et Cl. Bernard a prouvé que c'était aux dépens du glycogène. Malgré les critiques de Pavy, de Lehmann, de Seegen, cette conception est établie aujourd'hui sur des bases inébranlables.

Boehm et Hoffmann, Chittenden, Girard, Abeles et Panornow, Dastre par des procédés précis ont montré que le glycogène diminue quand le sucre augmente. Les chiffres suivants, empruntés à Girard, suffisent à le démontrer :

Periodes	Chien		Lapin	
	Glycogène	*Sucre*	*Glycogène*	*Sucre*
10 minutes après la mort. .	4,05	0,74	10,25	0,65
24 heures » . .	1,5	3	6,24	4,12
48 heures » . .	1,38	3,12	5,05	4,20

Cependant une assez forte proportion de glycogène persiste dans le foie des cadavres. Bierry et M[me] Gruzewska trouvent chez un Cheval mort depuis 3 jours : dans les muscles 0,67 de glycogène et 0,8 de divers glucides ; dans le foie 2,20 et 2,6.

Girard a fait encore d'autres expériences fort intéressantes ; il a montré qu'un foie dépourvu de glycogène ne donne plus de sucre après la mort ; mais il en fabrique de nouveau si on le met dans une solution de glycogène.

Quant à l'argument tiré de la nature chimique du sucre formé, il nous semble sans valeur. On a dit que le sucre du sang est du glucose, tandis que le glycogène donne surtout du maltose ; mais nous avons montré plus haut que le glycogène, en dehors de l'organisme, se transforme successivement en dextrine, en isomaltose, en maltose et finalement en glucose. Ce sucre est le terme final de la série.

On a longtemps discuté sur le mécanisme mis en œuvre par la cellule hépatique pour transformer le glycogène en glucose. Il est actuellement démontré que le phénomène est sous la dépendance d'un ferment et que celui-ci se trouve dans la cellule hépatique. L'expérience de Cl. Bernard le prouvait, puisque après lavage de l'organe, la saccharification continue. Von Wittich a reconnu que le foie lavé cède au glycérol un ferment glycogénolytique. Arthus et Huber arrivent à la même conclusion en utilisant un foie lavé par une solution de fluorure de sodium à 1 o/o qui met fin à toute vie cellulaire. Salkowski opère sur un Lapin qu'il sacrifie quelques heures après un repas de sucre. Il réduit le foie en pulpe et en fait deux portions. L'une est additionnée d'eau chloroformée, qui arrête toute manifestation vitale ; l'autre est mise à bouillir, puis additionnée de la même quantité d'eau chloroformée. Après un séjour de 68 heures à l'étuve, on trouve que dans le premier échantillon le glycogène a considérablement diminué et que la teneur en sucre atteint 48 grammes ; dans le second le glycogène est fort abondant et la teneur en sucre n'est que de 3 gr. 6.

Langfeldt a montré que l'amylase hépatique est plus active en présence d'une petite quantité d'adrénaline, 1/5.000.000 par exemple, le *p*H optimum étant 7,7. Cammidge et Howard ont confirmé le résultat, et ils ajoutent que l'insuline exerce une action inhibitrice.

Le foie saccharifie l'amidon comme le glycogène, mais il transforme plus facilement le glycogène que l'amidon. Les différences sont d'ailleurs assez légères. Borchardt met 5 grammes de foie en contact avec 50 centimètres cubes d'une solution d'amidon ou de glycogène. Il obtient les proportions suivantes de glucose :

	Amidon	*Glycogène*
	—	—
24 heures.	54 o/o	66 o/o
48 »	75 »	83 »

La cellule hépatique transformant le glycogène ou l'amidon successivement en dextrine, maltose et glucose, doit renfermer au moins deux ferments : une amylase et une maltase. Mais les transformations sont réversibles. Les ferments qui, par hydratation, scindent les molécules colloïdales pour donner du maltose ou pour dédoubler ce sucre, peuvent agir en sens inverse, déshydrater et polymériser glucose et maltose pour aboutir au glycogène. C'est ce qu'on peut représenter schématiquement par l'équation réversible :

$$\underset{\text{glycogène}}{(C^6H^{10}O^5)^n} \rightleftarrows + \frac{n}{2}\,H^2O \rightleftarrows \underset{\text{maltose}}{(C^{12}H^{22}O^{11})^{\frac{n}{2}}} \rightleftarrows + \frac{n}{2}\,H^2O \rightleftarrows \underset{\text{glucose}}{nC^6H^{12}O^6}$$

La réversibilité des actions fermentatives est une loi générale, les ferments tendant à établir un état d'équilibre entre les différents termes de l'équation. Dans le cas particulier qui nous occupe, quand il y a excès d'eau ou de glycogène par rapport au glucose, le glycogène subit une dislocation moléculaire et donne du glucose. Réciproquement, quand la proportion de glucose augmente, il se fait du glycogène par déshydratation et condensation moléculaire. Ainsi se trouvent assurées par un mécanisme automatique, la glycogénie et la glycémie.

Si le sucre n'était pas transformé en glycogène, il ne pourrait pas s'accumuler dans le foie. Les molécules relativement petites ne feraient que traverser les cellules. Par suite de la condensation moléculaire qu'il leur fait subir, le foie transforme le glucose, substance cristallisable, en glycogène, substance colloïde. Celle ci est formée de grosses molécules incapables de diffuser, qui restent enfermées dans les cellules, pour en sortir sous forme de glucose, au fur et à mesure que l'organisme a besoin de sucre, notamment pour ses dépenses énergétiques.

En plus du glycogène, le foie renferme, avons-nous dit, du sucre protéidique, qui constitue une réserve complémentaire. Bierry et Rathery ont montré que le rapport $\frac{\text{N. protéidique}}{\text{sucre protéidique}}$ est beaucoup moins élevé dans le plasma de la veine porte que dans le plasma des veines sushépatiques. On est ainsi conduit à admettre une élévation du sucre protéidique pendant la traversée du foie.

Le sucre qui sort du foie et qui doit servir aux dépenses énergétiques

de l'organisme ne semble pas identique au sucre provenant de l'alimentation. Le glucose végétal ou phytoglucose est un glucose stable, dont il existe deux variétés qu'on différencie par leur pouvoir rotatoire. Dans une solution de glucose, des déplacements d'atomes se produisent et le pouvoir rotatoire se modifie ou, comme dit Dubrunfaut qui a découvert le phénomène en 1846, une « mutarotation » se produit qui aboutit à un chiffre fixe +52°2. A ce moment la solution est constituée par un mélange de deux glucoses : l'un α-glucose a pour pouvoir rotatoire +110° et l'autre β-glucose a pour pouvoir rotatoire +19°. Ces deux glucoses se transforment l'un en l'autre en passant par la forme adéhydique, seule admise autrefois d'après le schéma suivant :

```
  H   OH               O              OH   H
    \ /               //                \ /
     C ———┐          C                   C ———┐
     |    |          |  H                |    |
H — C — OH|     H — C — OH          H — C — OH|
     |    O  ⇄       |          ⇄        |    O
HO — C — H|     HO — C — H          HO — C — H|
     |    |          |                   |    |
H — C — OH|     H — C — OH          H — C — OH|
     |    |          |                   |    |
H — C ————┘     H — C — OH          H — C ————┘
     |               |                   |
   CH²OH           CH²OH               CH²OH
 α-Glucose     Forme aldéhydique     β-Glucose
```

Les courbes de la transformation sont très régulières et se reproduisent avec les mêmes caractères quelle que soit la quantité initiale de chaque glucose.

Les deux glucoses α et β, qui sont des oxydes d'amylène, ne peuvent servir qu'assez difficilement aux besoins de l'organisme. Ce sont des glucoses stables qui se transforment en glucoses instables. D'abord décrits comme des oxydes d'éthylène, puis comme des oxydes de propylène, ce qui en faisait des corps lévogyres, ils sont considérés aujourd'hui comme des oxydes de butylène, ayant les formules suivantes :

```
   H   OH                  OH   H
     \ /                     \ /
      C ————┐                 C ————┐
      |     |                 |     |
H — C — OH  |           H — C — OH  |
      |     O                 |     O
HO — C — H  |           HO — C — H  |
      |     |                 |     |
H — C ——————┘           H — C ——————┘
      |                       |
H — C — OH              H — C — OH
      |                       |
    CH²OH                   CH²OH
  α-Glycose               β-Glycose
          (Oxydes de butylène)
```

Pour ne pas compliquer les descriptions, nous conserverons les formules simples que nous venons de donner. En réalité, les glucoses sont des corps cycliques, l'oxyde d'amylène devant être considéré comme un glucopyranose et l'oxyde de butylène comme un glucofuranose, chacun d'eux comportant deux formes, α et β :

α β

Glucopyranoses

α β

Glucofuranoses

Le glucofuranose, dénommé encore néoglucose (*newglucose* de Lundsgaard et Holboll), glucose instable (Bridel) et parfois glucose γ est seul actif et seul utilisable (1). Une expérience de Laves met le fait en évidence : on enlève le foie sur des Oiseaux, Poules et Oies ; le glycogène disparaît rapidement des muscles pectoraux ; si l'on injecte de 20 à 30 grammes de glucose ordinaire, les muscles sont incapables d'utiliser ce sucre et le résultat n'est pas modifié. Chauveau avait donc raison de dire que le foie est le collaborateur des muscles ; il n'est pas seulement un réservoir pouvant fournir le combustible nécessaire aux manifestations énergétiques, il est en même temps l'usine qui élabore et prépare le combustible approprié. On conçoit donc que, lorsque par la section de la moelle on a paralysé le train postérieur d'un animal, les mouvements étant supprimés dans un territoire étendu, le sucre est consommé en moindre quantité et le glycogène s'accumule dans le foie (Nebelthau).

(1) Bridel, La structure des oses et des diholosides. *Soc. de Chimie biologique*, 1931, t. XIII, pp. 1015-1158.

Quelques expériences tendent à démontrer que le glucose du sang des diabétiques n'est pas du glucose assimilable, ce qui expliquerait sa mauvaise utilisation par les cellules et son passage dans l'urine. Une injection d'insuline transformerait le glucose stable en glucose instable. Il semble résulter des expériences de Winter et Smith (1) que, dans les conditions normales, l'hormone pancréatique intervient pour rendre le glucose assimilable. Ils ont, en effet, constaté cette transformation en mettant en contact un mélange d'insuline et d'extrait hépatique avec du glucose inactif. Slosse prétend que l'insuline, à elle seule, est capable d'opérer ce changement : l'extrait du foie serait inutile. D'après Lundsgaard et Holboll (2), pour que la transformation se produise, la collaboration de l'insuline avec le muscle est indispensable ; le foie ne pourrait former du glycogène qu'aux dépens du néo-glucose ; il abandonnerait ensuite du glucose ordinaire qui serait transformé en glucose utilisable par la collaboration de l'insuline avec un produit inconnu contenu dans le muscle.

Sadi Nazim et Usuelli (3) admettent que la bile agit sur la glycogénie hépatique et la glycémie. Opérant sur un Chien dépancréaté, ils injectent par une veine mésaraïque, 2 centimètres cubes de bile dilués dans 6 centimètres cubes d'eau salée, et observent une hyperglycémie qui dure 1/2 heure environ ; la bile qui constitue un excitant physiologique de la cellule hépatique a provoqué une décharge de sucre. Si l'on répète la même expérience sur un animal qui a conservé son pancréas, le phénomène est inverse ; le sucre du sang diminue, car la bile excitant à la fois les cellules du foie et les cellules du pancréas, celles-ci ont fourni l'hormone qui a permis la suractivité de la fonction glycogénoformatrice.

Si nombre de détails contradictoires exigent des recherches nouvelles, un fait important est actuellement acquis ; le glucose utilisable par l'organisme n'est pas le glucose vulgaire : une élaboration doit se produire à laquelle collaborent le foie et le pancréas. Inutile d'insister sur l'intérêt de cette conclusion, qui comporte de nombreuses applications à la clinique et jette un jour nouveau sur le mécanisme des glycosuries diabétiques.

(1) L. B. Winter and W. Smith. On the natur of the sugar in blood. *Journal of Physiology*, 1922, t. LVII, p. 100 ; Some problems of diabetes mellitus. *British med. Journal*, 1923, t. I, p. 711.

(2) C. Lundsgaard and S. Holboll. Studies in carbohydrate metabolism. *The Journal of biological Chemistry*, Septembre 1925, t. LXV, pp. 279-365 ; Nouvelles recherches sur l'action de l'insuline et du tissu musculaire sur le glucose. *Soc. de Biologie*, 17 juillet 1925, t. XCIII, p. 957.

(3) Sadi-Nazim et F. Usuelli. Influence des injections intraveineuses de bile sur la sécrétion biliaire et sur la glycémie. *Journal de Physiologie et de Path. générale*, 1927, t. XXV, p. 43.

LES VARIATIONS DE LA GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

En étudiant la formation du glycogène, nous avons dû envisager à plusieurs reprises l'influence de l'inanition et nous avons montré que le jeûne, même poussé à ses dernières limites, ne fait pas disparaître complètement la réserve glucidique. Quand l'analyse chimique du foie permet de constater l'absence de glycogène, c'est que des convulsions se sont produites à la période terminale. Le travail musculaire, surtout quand il est poussé jusqu'au surmenage, les mouvements convulsifs spontanés ou provoqués par certains poisons comme la strychnine, exercent une influence que nous avons déjà indiquée.

Le glycogène disparaît du foie dans les cas de diabète spontané, chez l'Homme ou de diabète expérimental chez les animaux, après extirpation du pancréas, aprs injection d'adrénaline ou de phlorizoside.

Parmi les conditions physiologiques qui peuvent influencer la glycogénie, nous signalerons d'abord l'influence de l'alimentation. Le foie se charge plus ou moins de glycogène suivant que l'alimentation apporte plus ou moins de substances capables de donner naissance à ce corps. Certains régimes, dits cétogènes, contenant beaucoup de protides et de lipides, mais peu ou pas de glucides, ont une influence bien connue. Ce qui n'est pas moins intéressant, c'est que l'alimentation doit apporter des vitamines B qui contribuent à la fixation du glucose. Elles agissent comme l'insuline et le rapprochement est d'autant plus exact que, dans les cas d'avitaminose B, la production d'insuline diminue. L'alimentation doit apporter aussi des éléments minéraux, qui favorisent la fixation du sucre et l'utilisation du glycogène.

Il faut tenir compte ensuite des influences thermiques. L'échauffement diminue rapidement la réserve glycogénique. C'est ce qu'on observe très facilement sur les Grenouilles placées dans un aquarium dont l'eau est maintenue à 30°. Le *refroidissement* fait disparaître le glycogène. Cl. Bernard expose deux Cobayes à l'action du froid pendant 1 h. 1/2 ; au bout de ce temps, l'un est sacrifié et son foie ne contient pas de glycogène ; l'autre est réchauffé progressivement et le glycogène se reproduit.

Pendant l'*hibernation*, le glycogène persiste longtemps et semble même plus stable que d'habitude. En opérant sur des Grenouilles, Dewevre a reconnu que, dans ces conditions, la piqûre du quatrième ventricule ne produit plus la glycosurie, c'est-à-dire la transformation exagérée du glycogène en sucre. D'après le même auteur, chez les Grenouilles en état d'hibernation, le glycogène augmente dans les muscles pendant les premières semaines ; l'animal ne se nourrissant plus, il faut bien admettre que cette substance provient du foie. Plus tard, malgré le repos, le glycogène disparaît du foie, puis des muscles ; dans

l'inanition c'est au contraire le muscle qui tout d'abord cesse d'en contenir.

Les recherches de Goldfederova (1) et celles de Mangold conduisent à des conclusions un peu différentes. Pendant l'hiver, le glycogène et la graisse s'accumulent dans le foie, les muscles et les ovaires. Au printemps le glycogène hépatique, dont la proportion était de 12 à 16 o/o et jusqu'à 20 o/o pendant l'hiver, tombe à 6 et même 2 o/o. Cette diminution n'est pas en rapport avec la saison ; elle dépend de la reproduction, car le glycogène tombe au taux le plus bas à l'époque où les Grenouilles se reproduisent, c'est-à-dire en mai chez *Rana fusca* et en juillet chez *Rana esculenta*.

Les *alcalins* étant fréquemment employés dans le traitement du diabète, il était intéressant d'en rechercher l'influence. Les résultats ont été contradictoires. Pavy soutenait que le bicarbonate de soude fait disparaître le sucre et le glycogène, ce qui n'a pas été confirmé par Külz ; Röhmann ne lui attribue que peu d'influence ; Morat et Dufour prétendent que cette substance fait augmenter le glycogène. Ehrlich a constaté que le foie de Grenouilles plongées dans des solutions sucrées, ne contient du glycogène que si l'on ajoute au liquide du bicarbonate de soude. D'après Röhmann le carbonate d'ammonium favorise la glycogénie, le lactate est sans influence.

Parmi les *diverses conditions expérimentales* qui font disparaître le glycogène du foie, nous citerons la ligature de l'artère hépatique (Arthaud et Butte), du canal cholédoque (V. Wittich, Dastre), la section des pneumogastriques au cou (Cl. Bernard), le vernissage de la peau, les empoisonnements par l'arsenic, le phosphore, le curare, la strychnine, même quand il ne se produit pas de convulsions (B. Demant), les inhalations de chloroforme.

Les inhalations d'éther, prolongées pendant 5 ou 6 minutes, diminuent le glycogène dans la proportion de 15 à 20 o/o ; proolngées pendant 1 heure, dans la proportion de 50 o/o. Peut-être y a-t-il une intervention de l'adrénaline, dont l'injection produit, comme on sait, une glycogénolyse. L. Evans, C. Tsai et F. Young (2) ont constaté en effet qu'après section d'un sphanchnique et ablation de la capsule surrénale du côté opposé, la diminution du glycogène hépatique n'est que de 10 o/o sous l'influence des inhalations d'éther.

L'étude microscopique du foie des Grenouilles soumises à l'intoxication par le phosphore ou l'arsenic a été faite avec soin par Fiessinger. Le glycogène a disparu, la cellule est rétractée ; le protoplasma a subi la transformation granuleuse. La cellule a pris l'aspect qu'on observe au printemps après l'épuisement des réserves cellulaires.

(1) A. Goldfederova. Le glycogène au cours de l'ontogenèse de la Grenouille et sous l'influence des saisons. *Soc. de Biologie (Réunion tchécoslovaque)*, 24 juillet 1926, p. 801.

(2) C. L. Evans, C. Tsai and F. G. Young. The behaviour of liver glycogen in experimental animals. *J. of Physiolog.*, 1931, t. LXXIII, pp. 67-102.

Il semble que certaines intoxications lentes et prolongées peuvent augmenter la glycogénie. Aubertin et Hébert ont fait ingérer à des Cobayes et des Lapins de l'absinthe diluée mélangée aux aliments ; ils ont obtenu ainsi une hypertrophie du foie avec surcharge glycogénique.

On s'est demandé aussi ce que devenait la glycogénie hépatique au cours des *maladies*. Cl. Bernard, Bouley avaient montré que le glycogène diminuait chez les animaux fébricitants, alors même qu'on continuait à les alimenter. Butte, examinant le foie d'individus morts de diverses maladies, a constaté qu'après les hémorragies traumatiques ou puerpérales le foie contient beaucoup de sucre et même de glycogène ; chez les tuberculeux, il n'en renferme pas surtout quand les lésions sont anciennes ; il n'en contient pas non plus dans l'éclampsie puerpérale. Kimura a constaté l'absence de glycogène dans un foie prélevé 2 heures après la mort d'un malade atteint d'atrophie jaune aiguë.

Les recherches expérimentales sur les troubles de la glycogénie hépatique au cours des infections sont peu nombreuses, mais elles ont donné quelques résultats intéressants.

Sur des Lapins inoculés avec une culture charbonneuse, j'ai reconnu que pendant la première période, quand l'animal paraît peu atteint et que sa température est supérieure à la normale, le foie renferme la quantité habituelle de glycogène et le sang la quantité habituelle de sucre. Puis quand les phénomènes graves surviennent, que la température tombe au-dessous de 37°, le glycogène disparaît rapidement du foie, tandis que le sucre du sang s'élève, la proportion pouvant atteindre 2,2 et même 2,97 o/oo.

Comme on pouvait le prévoir, c'est aux toxines qu'il faut attribuer les modifications de la glycogénie. Marmier a montré que les poisons solubles produits par la bactéridie provoquent des troubles et des lésions identiques.

Tous les microbes sont loin d'agir de même. En inoculant des cultures de streptocoque à des Lapins, nous avons vu le glycogène diminuer et disparaître quand apparaissent les symptômes graves, en même temps que diminue le sucre du sang. L'hyperglycémie terminale observée dans le charbon est remplacée par de l'hypoglycémie. C'est aussi une diminution progressive du glycogène que Wakemann et Murrel ont observée sur des Macaques (*Macacus rhesus*) infectés de fièvre jaune.

INFLUENCE DES HORMONES SUR LA GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

Les travaux de Claude Bernard ayant démontré que le foie est le grand réservoir des glucides, qu'il règle la teneur du sang en glucose, qu'il déverse fréquemment un excès de sucre et devient ainsi responsable des diverses glycosuries, on pensa que le mécanisme du diabète était définitivement élucidé. Cependant quelques anatomo-pathologis-

tes, parmi lesquels Lancereaux, affirmaient qu'on observe fréquemment, chez les malades morts de diabète, des lésions du pancréas. Les expérimentateurs s'emparèrent du problème. Mais la ligature du canal excréteur ne donna que des résultats négatifs. En 1889, Minkowski ouvrit la voie aux investigations modernes en faisant voir que l'extirpation totale du pancréas provoque chez le Chien le développement d'un véritable diabète, comparable à cette forme particulière décrite par les cliniciens sous le nom de diabète maigre. Cette découverte ne diminue en rien le rôle prépondérant du foie ; car il fut démontré, plus tard, que l'extirpation de cette glande empêche ou fait disparaître toutes les espèces de glycosurie.

Les recherches histologiques, en tête desquelles il faut placer celles de Laguesse, montrèrent que les îlots de Langerhans ont tous les caractères des glandes à sécrétion interne ; les recherches expérimentales ont abouti à la découverte de Banting sur le rôle de l'insuline. Cette hormone, injectée dans les veines, fait baisser la glycémie et supprime ainsi la glycosurie. Elle agit sur le foie, en entravant la glycogénolyse et en favorisant la glycogénopexie ; elle exerce, mais à un moindre degré, une action analogue sur le glycogène musculaire ; elle règle la formation et la consommation du glucose par les tissus.

A l'action de l'hormone pancréatique s'oppose l'action de l'hormone surrénale. Les injections d'adrénaline provoquent une glycogénolyse, suivie d'hyperglycémie et de glycosurie. L'insuline et l'adrénaline ayant deux effets opposés, on fut conduit à supposer que leur association maintient la glycogénie hépatique et la glycogénie musculaire à leur niveau normal. On alla même jusqu'à supposer que le diabète consécutif à l'extirpation du pancréas s'expliquait par une action trop intense de l'adrénaline que l'insuline ne modérait plus : le diabète pancréatique méritait donc le nom de diabète négatif.

Une telle conception est beaucoup trop schématique. Les recherches ultérieures montrèrent que bien d'autres glandes interviennent : non seulement le pancréas et la médullaire des surrénales, mais aussi la cortico-surrénale, la thyroïde, les parathyroïdes, les glandes génitales, l'hormone duodénale et, dominant tout le système endocrinien, l'hypophyse (1).

L'action des différentes glandes endocrines ayant été exposée dans des chapitres spéciaux de cet ouvrage, nous ne ferons qu'indiquer brièvement ce qu'il est indispensable de connaître pour comprendre le fonctionnement de la glycogénie hépatique.

(1) On trouvera beaucoup de renseignements sur la question dans : Les Régulations hormonales. *Rapports présentés aux Journées médicales de Paris*, Paris 1937.
Cf. E. Zunz. Comment l'organisme maintient-il constante la glycémie. *Archivio di Scienza biologiche*, Bologna, oct. 1936, pp. 503-513.

Rôle de l'insuline. — L'*insuline* exerce quatre actions principales : elle maintient la glycémie à son taux normal ; elle en prévient et en corrige les élévations ; elle favorise la formation du glycogène, hépatique et musculaire ; elle règle la consommation du glucose par les tissus.

L'ablation du pancréas a pour conséquence l'hyperglycémie et la glycosurie, en même temps que disparaît la réserve glycogénique du foie. Cet organe ne pourra reconstituer du glycogène que si l'on introduit de l'insuline dans l'organisme. Cependant le foie normal contient de l'insuline. La proportion est, d'après Collip, de 2 unités physiologiques pour 100 grammes de tissu ; dans le pancréas elle atteint 21,5. Les muscles, la thyroïde, le thymus renferment également de l'insuline, qui provient vraisemblablement du pancréas et, charriée par le sang, où l'on en constate la présence, se fixe secondairement dans les différents tissus. Chez les animaux dépancréatés, cette insuline ne disparaît pas. Elle diminue dans les organes et les tissus, sauf dans les muscles où elle augmente. Si elle n'est pas capable de suppléer l'hormone pancréatique, c'est qu'elle est probablement à l'état de pro-insuline et qu'elle a besoin du produit élaboré par le pancréas pour passer à l'état d'insuline active.

Quand on injecte de l'insuline à un animal dépancréaté, la glycosurie cesse, la glycémie diminue et tombe au-dessous de la normale ; le glycogène se reforme. Tous ces phénomènes relèvent d'une régulation hormonale ; car le diabète pancréatique ne se produit plus ou disparaît si l'on greffe un fragment de pancréas en un point quelconque du corps ou si l'on met un pancréas en circulation à la région cervicale, par anastomose de ses vaisseaux avec l'artère carotide et la veine jugulaire.

Des expériences faites sur les animaux, et confirmées par des observations recueillies sur des Hommes diabétiques, ont établi que le cuivre exerce une influence analogue à celle de l'insuline et qu'il est capable d'en renforcer l'action. Il est en même temps l'antagoniste de l'adrénaline et empêche la glycosurie que produit l'hormone surrénale. Chez le diabétique, l'adjonction de cuivre au traitement par l'insuline permet de diminuer la dose du médicament ou d'augmenter la ration glucidique. L'action du cuivre porte sur la cellule hépatique qui, sous son influence, devient capable de fixer plus énergiquement le glucose.

Un autre métal intervient, c'est le zinc, qui est d'ailleurs abondamment répandu dans le pancréas. L'adjonction d'une quantité minime de sulfate de zinc à une solution d'insuline en augmente et en prolonge les effets ; elle rend l'action moins rapide, moins brutale et plus durable (J. Clausen, V. Clausen et L. Hansen, W. R. Campbell).

Les variations de la glycémie influencent la sécrétion de l'insuline. Le glucose joue le rôle d'une véritable hormone. Quand la glycémie s'élève au-dessus du niveau normal, l'équilibre se rétablit automatiquement par une plus abondante sécrétion d'insuline. Cette influence de l'hyperglycémie est bien mise en évidence par une intéressante expé-

rience de Gayet qui injecte une solution glucosée dans l'artère d'un pancréas énervé. Une abondante sécrétion d'insuline se produit.

Pour montrer combien la réglementation est parfaite, Houssay greffe trois pancréas supplémentaires au cou d'un animal normal : la sécrétion n'augmente pas, car la glycémie ne subit aucune modification.

Cette régulation hormonale ne se produit plus dans le diabète : ce qui provoque la maladie, c'est que la quantité d'insuline ne répond plus aux besoins de l'organisme.

L'insuline est indispensable à la fixation du sucre dans le foie et, par conséquent, à la formation du glycogène. En faveur de cette conception, nous pouvons rappeler une expérience, déjà ancienne, de Lépine et Martz : on fait circuler du sang à travers un foie, ce sang se charge d'une certaine quantité de sucre que fournit la transformation du glycogène. Mais si le sang a traversé au préalable un pancréas, l'hormone que celui-ci a abandonné empêche la glycogénolyse et la teneur en sucre n'augmente pas. Bindi est arrivé à un résultat analogue en irriguant le foie avec un liquide chargé d'insuline ; cette substance entrave la transformation du glycogène en glucose et permet au contraire la transformation du glucose et sa fixation à l'état de glycogène.

Si l'on introduit dans les veines d'un animal de l'insuline et, en même temps, une quantité suffisante de glucose pour empêcher l'hypoglycémie consécutive à ces injections, le glycogène hépatique augmente. Les expériences de Collazo, Hændel et Rubino sont concluantes. Les quelques savants qui n'ont pu les confirmer, avaient introduit une dose insuffisante de sucre. Hedon, Cori, opérant sur des animaux inanitiés, ont constaté que l'insuline permet au foie de reconstituer du glycogène en l'absence de toute alimentation, vraisemblablement aux dépens des matières protéiques.

Les résultats obtenus chez les animaux dépancréatés sont analogues. Mc Leod, Mc Cornick, Woble, O'Brien ont vu le glycogène hépatique se reconstituer sous l'influence de l'insuline. Dès 1909 de Meyer a publié une expérience fort intéressante (1) : il faisait une circulation artificielle à travers le foie d'un chien dépancréaté ; dans un des lobes, il faisait passer un liquide sucré et, dans l'autre, le même liquide additionné d'extrait de pancréas. Sous l'influence de cet extrait la quantité de glycogène reconstitué était quatre fois plus considérable.

Ces faits déjà anciens ont été confirmés et complétés par un grand nombre d'expérimentateurs. Mais en poursuivant l'étude de la question, Guardabassi, Muller et Pettersen ont constaté que l'injection d'insuline provoque une hyperglycémie initiale, relevant d'une glycogénolyse hépatique. Ce résultat paradoxal a été confirmé par Burger et Kramer sur le Chien, par Nordstedt, Norgaard et Hess Thaysen sur l'Homme.

L'hyperglycémie insulinique est passagère : elle débute au bout de

(1) J. de Meyer. Sur les relations entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. *Archives internat. de Physiologie*, 1909, t. IX, p. 101.

5 minutes, atteint son maximum au bout de 15 et a disparu au bout de 20 à 30 minutes. Alors commence la phase hypoglycémiante. On avait pensé que le phénomène initial était dû à une décharge réactionnelle d'adrénaline, mais il s'agit bien d'une glycogénolyse insulinique, car l'injection de l'insuline par la veine porte produit des effets beaucoup plus intenses : augmentation de 33 o/o chez le Chien, quand l'hormone est injectée par une veine périphérique ; augmentation de 100 o/o quand elle est introduite par un rameau de la veine porte.

Rathery, Kourilsky et Mlle Laurent ayant constaté que l'hyperglycémie est inconstante, admirent que ce phénomène paradoxal était dû à des impuretés. L'hypothèse est exacte. Geiling et Lawder, Burger et Kramer, Wichels et Lauber, Képinov ont montré que l'insuline cristallisée est dépourvue de propriétés hyperglycémiantes. On doit donc admettre que les produits commerciaux renferment une substance d'origine pancréatique, antagoniste de l'hormone principale. Mais cette substance, d'après Képinov, n'agit pas comme l'adrénaline. Celle-ci, pour produire ses effets glycogénolytiques, exige la présence d'une hormone d'origine hypophysaire dans le foie ; aussi reste-t-elle sans action sur les animaux hypophysectomisés. Le produit pancréatique, au contraire, produit l'hyperglycémie, même quand on a extirpé l'hypophyse.

De récentes expériences (Bachmann et Toby, Houssay, Biasotti et Dambrosi, Crandall et Cherry) ont montré que le glycogène hépatique disparaît rapidement chez les animaux hypophysectomisés. Or l'adrénaline n'agissant pas sur eux, on est conduit à admettre que la glycogénolyse est due au principe hyperglycémiant du pancréas. On est ainsi conduit à lui attribuer une grande importance physiologique (1).

L'insuline intervient encore dans la formation de l'acide hexosediphosphorique (Embden) ; elle augmente le taux du sucre sanguin protéidique, puis le fait baisser (Bierry, Rathery et Kourliski) ; enfin elle favorise la formation de l'acide glycuronique conjugué et notamment de l'acide benzoyl-glycuronique (Quick).

A côté de l'insuline, il faut placer une autre hormone pancréatique, la *vagotonine*, dont nous devons la connaissance à Santenoise, qui favorise aussi la glycogénopexie. Elle intervient encore pour combattre un autre trouble. L'extirpation du pancréas a pour conséquence une infiltration graisseuse du foie. Celle-ci est empêchée par la vagotonine de Santenoise ou par une nouvelle hormone que Dragstedt, Harms et Prohaska ont trouvée dans les extraits alcooliques du pancréas de Bœuf (1). Si l'ingestion de pancréas, complétant l'action de l'insuline, permet une longue survie des Chiens dépancréatés, ce n'est pas

(1) L. Képinov. Sur l'action glycogénolytique de la substance hyperglycémiante accompagnant l'insuline non purifiée et sur le mécanisme de cette action. *Soc. de Biologie*, 1938, t. CXXVII, pp. 851-854.

(2) R. Dragstedt, J. van Prohaska and H. Harms. Observations on a substance in pancreas. *Amer. J. of Physiologie*, 1936, t. CXVII, pp. 175-181.

par suite d'une amélioration digestive, c'est parce que la stéatose hépatique ne se produit plus.

D'après Vendég (1), l'insuline transforme le sucre du foie et glycogène, puis en graisse. Si le glycogène diminue de 1 o/o, la graisse augmente de 0,25. Si la graisse diminue, le glycogène augmente. Il y a un balancement entre les deux substances et l'insuline en règle le rapport. C'est ce qui résulte encore des récentes expériences de Cristol et Hédon (2) qui, injectant à plusieurs reprises de petites doses d'insuline à trois Chiens obtiennent une augmentation du glycogène et une diminution des lipides contenus dans le foie. Voici les moyennes de ces résultats.

	Eau	*Glycogène*	*Lipides*
Après 7 jours de jeûne. . . .	68,7	0,88	6,77
Après injections d'insuline . .	74,8	1,64	5,36

Remarquons aussi le balancement remarquable entre l'augmentation de l'eau et la diminution des lipides.

Quand le pancréas a été extirpé, le glycogène disparaît et la surcharge graisseuse devient de plus en plus marquée. L'examen histologique du foie démontre que les cellules occupant le centre des lobules sont atteintes de dégénérescence graisseuse : celles de la périphérie, moins lésées, sont cependant surchargées de graisse. Fischer, Allen, Macleod, à qui nous devons ces constatations, ont supposé que la mort est due à une auto-intoxication qu'explique la dégénérescence hépatique.

Quand un trouble se produit dans un organisme vivant, une réaction se développe qui tend à en diminuer les effets. Briganti a découvert dans le foie des animaux dépancréatés une substance ayant la propriété de diminuer la glycémie (3). Cette substance, qui se trouve déjà dans le foie normal, mais seulement à l'état de traces, se développe en cas d'hyperglycémie. On en détermine l'influence en l'injectant à des Chiens normaux ou, ce qui est plus démonstratif, à des Chiens dépancréatés.

Rôle de l'adrénaline. — *L'adrénaline* exerce, avons-nous dit, une action diamétralement opposée à celle de l'insuline. Aussi l'extirpation des surrénales rend-elle les animaux très sensibles à cette hormone.

L'injection intraveineuse d'adrénaline a pour effet d'intensifier la glycogénolyse. Il en résulte une hyperglycémie, suivie, si la dose est

(1) A. Vendég. Das Schicksal der verschwundenen Zuckers bei des Insulinwirkung. *Archiv. f. gesammte Physiologie*, 1936, t. CCXXXVII, pp. 683-698.

(2) P. Cristol, L. Hédon, A. Loubatières et P. Monnier. Enrichissement en glycogène et appauvrissement en lipides du foie, chez le Chien normal à jeûn sous l'influence de doses d'insuline faibles et répétées. *Soc. de Biologie*, 1938, t. CXXVII, pp. 33-35.

(3) A. Briganti. Sull'azione ipoglicemiante degli estratte di fegato. *Rivista di Patologia sperimentale*, 1936, t. X, pp. 469-486.

suffisante, de glycosurie. En même temps, la perméabilité rénale est diminuée ou, comme on dit aujourd'hui, le seuil rénal s'élève, tandis qu'il s'abaisse sous l'influence de l'insuline. Dans les cas de diabète par extirpation du pancréas, le seuil est donc surélevé, comme sous l'influence des injections d'adrénaline.

L'adrénaline agit à des doses infinitésimales. Il suffit d'en injecter à un Lapin par la voie intraveineuse, 0 mgr. 0002 pour obtenir une hyperglycémie appréciable. Si on utilise de plus fortes doses qu'on répète plusieurs jours de suite, le foie finira par perdre son glycogène. L'action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique peut être établie en opérant sur des morceaux de foie. Dans les expériences de Jacot, la teneur en glucose qui était primitivement de 0,67 o/o, atteignait au bout de 3 heures 0,98 dans le morceau de foie, gardé comme témoin. L'adjonction de 1/6.000.000 d'adrénaline avait fait monter le glucose, au bout du même temps à 1,18 ; avec une dose de 1/30.000, la proportion atteignait 1,49. Ces effets ne s'obtiennent que si on emploie de l'adrénaline, le chlorhydrate n'a pas d'influence.

C'est bien par mobilisation du glycogène hépatique que l'adrénaline agit, car l'hyperglycémie et la glycosurie ne se produisent plus, chez le Chien quand le foie a été enlevé (Mann et Magath), chez le Lapin quand le taux du glycogène hépatique a été fortement réduit (Markowitz). Ceci nous explique pourquoi, dans les affections du foie, l'hyperglycémie adrénalinique est souvent peu marquée (Sucksdorf et Kugelmann) et, dans les cas graves, peut faire défaut (Brill). Il est donc intéressant, en médecine, d'établir ce que Gjertz et Enoksson ont dénommé « l'index tonoglycémique de l'adrénaline ».

Contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, l'extirpation des *médullaires surrénales*, qui est compatible avec une longue survie, ne trouble nullement la glycémie. Elle a seulement pour effet de rendre les animaux plus sensibles à l'insuline. Si nous ajoutons que la suppression des médullaires n'empêche pas l'action diabétogène de la pancréatectomie, nous pourrons conclure que cette portion des surrénales ne joue qu'un rôle assez restreint dans le mécanisme du diabète.

L'importance de la cortico surrénale semble beaucoup plus grande. Car la cortine tend à maintenir le taux normal de la glycogénie hépatique et musculaire et favorise la resynthèse du glycogène aux dépens de l'acide lactique. L'hormone corticale est l'antagoniste de la thyroxine et de l'insuline ; les injections d'extraits thyroïdiens aggravent les troubles consécutifs à l'extirpation des surrénales.

La corticale agit aussi indirectement en provoquant une décharge d'adrénaline par la médullaire. Injectée à des animaux dont le sucre sanguin et le glycogène hépatique diminuent rapidement après extirpation des surrénales, la cortine, c'est-à-dire l'hormone corticale, ramène la glycémie et l'hépatoglycogénie à leur taux normal (Brilla et Silvette, Hartmann et Brownell).

Il semble même que les surrénales jouent un rôle encore plus grand

qu'on ne l'avait cru jusqu'ici. Leur extirpation diminue toutes les capacités fonctionnelles du foie (P. Estrada) y compris l'élimination de la tétrachlorophtaléine par les voies biliaires (Whipple et Christmann).

Rôle de la thyroïde. — La *thyroïde* exerce une action comparable à celle des surrénales, mais moins marquée. Des injections répétées de thyroïdine ont pour résultat de diminuer la glycogénie hépatique, en même temps qu'elles inhibent le pancréas et stimulent les surrénales (Maria Parhon).

Il y a déjà longtemps que van Noorden, faisant ingérer à des Hommes des extraits thyroïdiens, avait observé le développement d'une glycosurie. Burn et Marks, Rodansky ont établi que l'administration prolongée d'extraits thyroïdiens amène la disparition du glycogène hépatique. Parhon, Cramer et Krause opérant sur des Rats, observent une augmentation de la glycémie aux dépens du glycogène, puis des matières protéiques et les lipides. Ce résultat est en rapport avec l'augmentation du métabolisme basal.

O. V. Hykes (2) a constaté, de même, que les extraits thyroïdiens, la thyroxine ou les produits obtenus par perfusion de la thyroïde, injectés plusieurs jours de suite, font diminuer et même disparaître presque complètement le glycogène du foie. On conçoit donc que les injections de thyroxine puissent aggraver le diabète.

Opposant la thyroïde au pancréas, on avait rapporté des expériences tendant à démontrer que la thyroïdectomie empêche le développement de la glycosurie consécutive à l'extirpation du pancréas ou aux injections d'adrénaline. Mais ces faits n'ont pas été confirmés et n'ont plus qu'un intérêt historique.

Les recherches poursuivies en ces dernières années ont conduit à une conception nouvelle du rôle dévolu à la thyroïde. Cette glande n'agit sur la glycogénie et la glycémie que par l'intermédiaire des surrénales ou du pancréas. Si elle détermine de l'hyperglycémie et de la glycosurie, c'est qu'elle provoque une décharge d'adrénaline. L'effet hyperglycémiant ne se produit plus après extirpation des surrénales.

L'injection intraveineuse d'extraits thyroïdiens ou de thyroxine produit parfois une hypoglycémie surtout marquée au bout de 3 heures. Cet effet est dû à une action sur le pancréas. Ainsi la glande thyroïde, suivant des conditions assez mal déterminées, agit sur le métabolisme glucidique en provoquant une décharge ou d'adrénaline ou d'insuline.

Les *parathyroïdes* agissent aussi sur la glycémie en provoquant une sécrétion d'insuline.

(1) S. Thadden. Nebennierenrinde und Kohlenhydratstoffwechsel. *Zeit. f. ges. exp. Medicin.*, 1935, t. XCV, pp. 600-626.

(2) O. V. Hykes. Influence du produit de perfusion de la glande thyroïde sur le poids du corps et sur le glycogène du foie. *Soc. de Biologie*, 1934, t. CXVII, pp. 163-165.

Le rôle des *hormones génitales* est plus restreint ou moins bien connu. On sait seulement que la folliculine abaisse la glycogénie hépatique, tandis que la lutéine l'augmente. L'action est indirecte ; car elle ne se manifeste plus après thyroïdectomie (Batella Lluisia, E. de Amilibia et Mendizabel).

A la suite des travaux de Pflüger, on avait admis la possibilité d'une glycosurie d'origine duodénale. L'exclusion du *duodénum* chez la Grenouille provoque la glycosurie et réciproquement Cavazzani, en faradisant cette portion de l'intestin, avait vu diminuer le glucose contenu dans le sang. Les expériences plus récentes de Freud et Saadi Nazim, qui injectaient des solutions acides dans le duodénum, tendaient à faire admettre que l'action sur la glycémie doit être attribuée à la sécrétine.

Mais la sécrétine est un produit complexe, dont La Barre a pu séparer une *excrétine*, exclusivement succogène et une *incrétine*, uniquement hypoglycémiante. Cette incrétine, dont il suffit d'injecter 5 à 10 milligrammes dans les veines pour faire baisser la glycémie, possède une double action : elle agit indirectement en stimulant la sécrétion de l'insuline ; elle agit directement en stimulant la consommation des glucides par les tissus. La Barre et G. Houssa ont reconnu plus tard que l'hypoglycémie tient pour une part à la mise en réserve du sucre sous forme de glycogène hépatique. Ils ont constaté, en effet, qu'une injection d'incrétine fait monter le glycogène de 0,10-0,75 o/o à 0,13-0,21 ; l'augmentation est en moyenne de 0,35 (1).

Rôle de l'hypophyse. — L'*hypophyse* qui constitue, suivant l'expression de Houssay, le centre de la constellation endocrinienne, intervient d'une façon constante dans la régulation de la glycémie ; elle agit directement sur le foie et indirectement par l'intermédiaire des glandes endocrines dont nous avons indiqué l'influence.

Ce sont les beaux travaux de Houssay et Biasotti qui ont mis en évidence le rôle de l'hypophyse. Leurs premières expériences, faites sur des Crapauds, établirent que l'hypophysectomie fait disparaître le diabète chez les animaux privés de pancréas ; et, si elle est pratiquée tout d'abord, en empêche le développement.

Cette découverte a été confirmée par de nombreuses expériences faites sur les espèces animales les plus différentes, sur des Batraciens, des Poissons, des Serpents, sur des Mammifères, des Rats et des Chiens.

Chez les Chiens rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas, l'ablation de l'hypophyse fait baisser le sucre et parfois le fait disparaître, rétablit la fonction glycogénique du foie, permet une assez bonne

(1) J. La Barre et J. Ledrut. Action de la pepsine sur les propriétés succagogues et hypoglycémiantes de la sécrétine. *Soc. de Chimie biologique*, 1935, pp. 459-471.
Cf. *Acad. roy. de Médecine de Belgique*, 1932, pp. 620-634 ; *Soc. de Biologie*, 1929, t. CII, pp. 340-342 ; 1935, t. CXIX, pp. 311-313, 538-540, 1170-1181 ; 1936, t. CXXIII, pp. 521-523.

utilisation des glucides, empêche le développement de l'acétonémie et prolonge considérablement la durée de l'existence.

Entre l'hypophyse et les îlots de Langerhans existent des relations embryonnaires, mises en évidence par Aron et des relations histologiques observées tout d'abord par R. Collin et Florentin. Confirmant les travaux de ces derniers auteurs, Anselmino et Hoffmann ont montré que les extraits préhypophysaires préparés en milieu acide et soumis à l'ultra-filtration, ont la propriété d'augmenter le nombre et le volume des îlots de Langerhans, en même temps qu'ils provoquent un léger abaissement de la glycémie chez le Lapin. Réciproquement l'hypophysectomie détermine chez le Chien, d'après Houssay et Biasotti, une atrophie des îlots de Langerhans.

L'extirpation du lobe antérieur de l'hypophyse n'atténue pas seulement le diabète pancréatique ; elle agit également sur les autres glycosuries, diminue celles que provoquent la phlorizoside, l'adrénaline, les inhalations d'éther, l'asphyxie. Par le même mécanisme, elle augmente la sensibilité au jeûne et aux agents hypoglycémiants, comme l'insuline. La glycémie qui reste normale, si les animaux sont bien alimentés, descend rapidement en cas d'inanition ; au bout d'un temps fort court, surviennent des convulsions qui aboutissent au coma. La mort est évitée si l'on donne des glucides ou des protides, les graisses restant inefficaces, ou, ce qui vaut encore mieux, si on injecte des extraits préhypophysaires. L'hormone qui intervient est associée à l'hormone de croissance.

Les injections des extraits préhypophysaires rendent sa gravité au diabète pancréatique atténué par l'hypophysectomie. Chez l'animal normal, elles provoquent l'hyperglycémie et, si on les répète, elles entraînent la glycosurie, l'acétonurie, l'hyperlipémie. Les graisses du foie subissent une augmentation qui peut atteindre 50 o/o. Le même résultat s'observe après l'extirpation du pancréas ; mais dans ce cas, le glycogène diminue : il augmente au contraire sous l'influence des extraits hypophysaires, pouvant monter de 1,94 o/o à 4 et 6 grammes (Foglia et Mazzocco).

Le lobe antérieur de l'hypophyse contient plusieurs hormones intervenant dans le diabète. C'est d'abord l'hormone diabétogène de Houssay et Biasotti, qui agit directement sur le foie et qu'on retrouve dans l'urine des diabétiques. C'est ensuite l'hormone contre-insulinienne de Lucke qui se déverse dans le liquide céphalo-rachidien et, par l'intermédiaire du système ortho-sympathique, stimule la portion médullaire des capsules surrénales. C'est enfin une hormone pancréatotrope agissant sur le pancréas, car l'extirpation de cette glande en supprime l'action.

Ajoutons que, lorsqu'il existe une insuffisance ou une surcharge de glucides dans l'organisme, interviennent les deux hormones d'Anselmino et Hoffmann, l'une hyperglycémiante, l'autre glycogénolytique.

Les intéressantes recherches de Képinov (1) et de ses collaborateurs Petit-Dutaillis et Mlle Guillaumie, ont bien mis en évidence les synergies fonctionnelles qui relient l'hypophyse, les surrénales et le pancréas et expliquent leur action sur la glycogénie hépatique.

Il existe dans le foie de la Grenouille une substance intermédiaire qui permet l'action glycogénolytique de l'adrénaline. Cette substance est entraînée par un lavage du foie au moyen d'un sérum artificiel ; et, dès lors, l'adrénaline reste sans effet. Mais elle retrouve son action si on l'a fait circuler avec l'eau du lavage.

Si on opère sur le foie d'une Grenouille hypophysectomisée, on constate que le passage d'un liquide chargé d'adrénaline ne produit pas de glycogénolyse (exp. de Fluch, Greiner et Lœwi). Mais, comme l'a montré Képinov, si l'on utilise une solution saline ayant traversé un foie normal, l'adrénaline retrouve son action.

La conclusion s'impose : le foie renferme une hormone hypophysaire qui permet l'action de l'adrénaline. Autrement dit, l'hypophyse sensibilise le glycogène à l'action de l'hormone surrénale.

L'hormone hypophysaire se retrouve dans le sang des animaux rendus diabétiques par extirpation du pancréas. Képinov, Petit-Dutaillis et Mlle Guillaumie, en opérant dans des conditions expérimentales bien déterminées, ont montré que le sang des Chiens dépancréatés déclenche chez des Chiens sensibilisés par extirpation partielle du pancréas, un véritable diabète qui dure plusieurs jours et s'accompagne parfois de manifestations graves. Cette substance diabétogène n'existe pas dans le sang normal et fait également défaut dans le sang des Chiens dépancréatés et hypophysectomisés.

En tenant compte des recherches qui ont été faites sur l'action glycogénolytique de l'adrénaline, on arrive à conclure que l'augmentation du sucre sanguin au cours du diabète est liée à l'action du système hypophyso-surrénal que ne contrebalance plus l'action de l'hormone pancréatique.

On peut grouper sous trois chefs principaux les diverses hormones qui réglementent la glycémie :

A. — Hormones élaborées par le lobe antérieur de l'hypophyse :

1. *Hormone diabétogène* (Houssay), agissant directement sur le foie, ou préparant l'action de l'adrénaline (Képinov).

2. *Hormone hypophyso-pancréatique*, agissant sur les îlots de Langerhans, pour provoquer une décharge d'insuline ;

3. *Hormone hypophyso-thyroïdienne* (Collip), provoquant une décharge de thyroxine et des autres incrétions thyroïdiennes ;

(1) L. Képinov. De l'hyperglycémie du diabète pancréatique expérimental. *La Presse Médicale*, 1936, p. 1652 ; Système glycogénolytique hormonal. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXVI, p. 1084.

4. *Hormone hypophyso-parathyroïdienne*, agissant par le relai parathyroïdien sur le pancréas ;

5. *Hormone hypophyso-médullo surrénale*, agissant sur la portion médullaire des surrénales et provoquant ainsi une décharge d'adrénaline ;

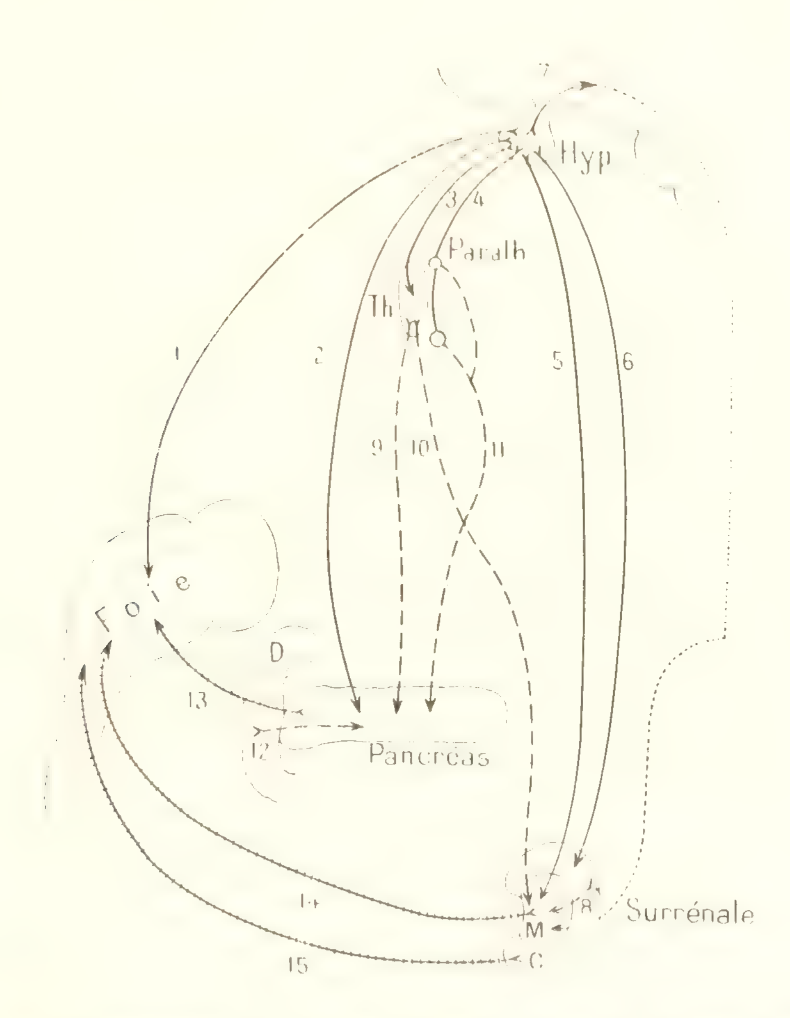


Fig. 9. — Hyp., Hypophyse ; Th., Glande thyroïde ; Parath., Glandes parathyroïdes ; D, Duodénum ; C, Portion corticale de la surrénale ; M, Portion médullaire.

1, Hormone diabétogène, hypophyso-hépatotrope ; 2, H. hypophyso-pancréatique ; 3, H. hypophyso-thyroïdienne ; 4, H. hypophyso-parathyroïdienne ; 5, H. hypophyso-médullo-surrénale ; 6, H. hypophyso-cortico-surrénale ; 7, H. contra-insulinienne, agissant par le système nerveux ; 8, H. surrénalo-cortico-médullaire ; 9, H. thyréo-pancréatique ; 10, H. thyréo-surrénale ; 11, H. parathyréo-pancréatique ; 12, H. duodéno-pancréatique ; 13, H. pancréatico-hépatotrope ; 14, H. médullo-surrénalo-hépatotrope ; 15, H. cortico-surrénale-hépatotrope.

6. *Hormone hypophyso-cortico-surrénale* (Collip, Anderson), agissant sur la corticale et, par son intermédiaire, sur la médullaire ;

7. *Hormone contra-insulinienne* (Lucke), agissant par l'intermédiaire de la moelle et du sympathique sur la surrénale ;

B. — HORMONES INTERMÉDIAIRES ENTRE LES GLANDES ENDOCRINES :

8. *Hormone cortico-médullaire*, assurant l'action du cortex surrénal sur la portion médullaire ;

9. *Hormone thyréo-pancréatique*, agissant sur les îlots de Langerhans ;

10. *Hormone thyréo-surrénale*, agissant sur la médullaire pour provoquer des décharges d'adrénaline ;

11. *Hormone parathyréo-pancréatique*, agissant sur les îlots de Langerhans ;

12. *Hormone duodéno-pancréatique*, ou *incrétine* ;

C. — HORMONES HÉPATOTROPES, parmi lesquelles se trouve déjà l'hormone diabétogène. Il faut ajouter :

13. *Hormone pancréatico-hépatotrope* ;

14. *Hormone médullo-surrénale-hépatotrope*, favorisant la glycogénolyse ;

15. *Hormone cortico-surrénale-hépatotrope*, favorisant la glycogénopexie (hépatique et musculaire) ;

A ces différentes hormones on peut en ajouter encore deux autres :

16. *Hormone hyperglycémiante* ultra-filtrable (Anselmino et Hoffmann) ;

17. *Hormone glycogénolytique* (*id.*).

Des hormones moins bien étudiées sont produites par le *lobe postérieur* de l'hypophyse :

18. *Hormone pancréatotrope*, probablement identique à celle du lobe antérieur ;

19. *Hormone hyperglycémiante*, agissant sur le foie par l'intermédiaire des surrénales. D'après Houssay, le lobe postérieur peut exercer chez le Crapaud quelques effets diabétogènes ; il n'agit pas chez le Chien.

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

L'importance attribuée aux hormones par les travaux modernes ne doit pas faire oublier l'influence du système nerveux. Mais il ne faut pas opposer l'un à l'autre ces deux modes de régulation glycémique. Hormones et système nerveux agissent synergiquement. C'est même en provoquant des sécrétions glandulaires que le système nerveux semble capable d'influencer la glycogénie hépatique et, consécutivement, la glycémie.

CENTRES GLYCOGÉNIQUES. — Le point de départ de nos connaissances sur le rôle du système nerveux dans la régulation des glucides se trouve dans la célèbre expérience de Claude Bernard qui, en piquant le plancher du quatrième ventricule, vit se produire une abondante glycosurie. Pour que cet effet ait lieu, il faut que la piqûre porte dans un espace compris entre les racines de l'acoustique et l'origine des pneumogastriques. Cet espace comprend, d'après Claude Bernard, le noyau du vague et, plus précisément, selon Brugsch, Dresel et Léwy, la partie de son noyau dorsal qui est apparentée au système sympathique.

L'expérience se pratique généralement sur le Lapin. Un aide maintenant solidement l'animal, on saisit la tête de la main gauche ; de la main droite on introduit, juste derrière la bosse occipitale supérieure, un petit instrument composé d'une tige aplatie, terminée par une pointe très aiguë ; quand l'os est traversé, on dirige l'instrument obliquement de haut en bas et d'arrière en avant, de façon à lui faire croiser une ligne qui s'étendrait d'un conduit auriculaire à l'autre.

Aussitôt après l'opération, le foie déverse de grandes quantités de sucre et, au bout d'une demi-heure, la glycosurie se produit. Elle persiste pendant quelques heures chez le Lapin, dure parfois 1 jour ou 2 chez le Chien, puis rétrocède et disparaît.

Beaucoup de physiologistes reprirent l'étude de la question, confirmèrent la découverte de Claude Bernard, mais ne tardèrent pas à reconnaître que la glycosurie se produit également quand on excite d'autres parties du système nerveux central : protubérance, pédoncules cérébraux, faisceaux antérieurs de la moelle dans toute leur étendue et même faisceaux postérieurs (Schiff), vermis du cervelet (Eckhardt), lobes occipitaux du cerveau (Thiernesse). Les expériences d'Aschner, celles de Camus, Roussy, Gournay, Le Grand ont fait connaître un centre de régulation glucidique dans la région du troisième ventricule. En irritant le tuber cinereum au moyen de tubes capillaires remplis d'acides gras, on provoque des glycosuries qui parfois se prolongent plusieurs semaines et peuvent être fort abondantes, jusqu'à 65 grammes de glucose par litre.

On produit encore la glycosurie en excitant les centres nerveux, notamment par une embolie cérébrale (Tournade et Hermann). Le résultat est intéressant ; mais, contrairement à ce qu'on avait pensé, il ne peut servir à une localisation précise ; comme l'a montré Hermann, l'embolie cérébrale expérimentale est en réalité une embolie cérébro-médullaire. Or, la moelle épinière peut intervenir, car les embolies médullaires produisent aussi le passage du sucre dans les urines (Hermann, Jourdan et Cornut).

Les travaux qui démontraient la multiplicité des points du système nerveux dont l'excitation produit la glycosurie, ont fait mettre en doute la valeur du centre de Claude Bernard. Les expériences, d'ailleurs fort intéressantes, de F. Hiller, tendaient à faire admettre que les excitations

les plus banales provoquent la glycosurie et que la piqûre du bulbe n'est pas plus spécifique que l'excitation d'un nerf sensible périphérique.

Cette opinion ne doit pas être retenue. On peut, croyons-nous, continuer d'admettre un centre bulbaire, ou plutôt deux centres assez rapprochés, l'un bulbaire, c'est celui de Cl. Bernard, l'autre protubérantiel, bien étudié par Brooks. Ajoutons que Brugsch, Dresel et Lewy ont décrit un centre bulbaire hypoglycémiant, c'est-à-dire agissant sur le pancréas pour provoquer une excrétion d'insuline.

L'importance des centres bulbaires dans le mécanisme de la régulation glycémique a été bien mise en évidence par les récents travaux de Le Grand, Cousin et Lamidon (1). Chez les Chiens privés de tous les mécanismes gluco-régulateurs, les excitations chimiques portées sur le plancher du quatrième ventricule amènent encore l'hyperglycémie. Si l'on enlève la glande thyroïde, les surrénales, le pancréas et l'hypophyse, et si l'on injecte dans les veines 1 gramme de glucose par kilogramme, la glycémie monte rapidement de 0,8 à 4 grammes ; 10 minutes plus tard, elle est de 2 gr. 77 et, au bout de 40 minutes, de 1 gr. 90. Si l'on refait la même expérience sur un animal dont le bulbe a été cocaïnisé, la glycémie atteint encore, au bout de 1 heure, 2 gr. 70 et même 3 grammes.

Le centre hypothalamique n'est pas moins important que le centre bulbaire, car il préside à toute une série de manifestations métaboliques. Son fonctionnement est sous la dépendance des excitations nerveuses et aussi des hormones que déverse l'hypophyse. Coope et Chamberlain ont montré que l'injection des hormones hypophysaires dans le troisième ventricule constitue le meilleur procédé pour exciter les centres qu'il renferme. Ceux-ci agissent sur le métabolisme des glucides, des protides et des lipides, ainsi que sur la formation des corps cétoniques. A côté d'eux, tout près du centre glyco-régulateur, se trouve un centre non moins important, le centre qui règle la thermogenèse.

Parties du troisième ventriculaire, toutes les excitations métaboliques passent par le bulbe et suivent la voie centrifuge que nous essayerons de déterminer en parlant de la glycosurie d'origine bulbaire.

Les centres hypothalamiques servent encore de relais aux excitations partant de l'écorce : les émotions, les frayeurs, la colère provoquent, en effet, comme l'a montré Cannon, des glycosuries par décharge d'adrénaline. L'excitation corticale se rend au diencéphale suivant des connexions bien étudiées par Roussy et Mosinger.

Influence des nerfs sur la glycogénie. — On provoque la glycosurie par toute excitation d'un nerf sensitif : sciatique (Schiff) ou crural, racines postérieures de la moelle ; par les excitations doulou-

(1) A. Le Grand, J. Cousin et P. Lamidon, Recherches expérimentales sur le centre bulbaire du métabolisme hydrocarboné. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXIV, p. 1231 et CXXVI, p. 37.

reuses, par exemple le tiraillement des viscères abdominaux ; par excitation du bout central des pneumogastriques (Cl. Bernard, Vulpian), ou du nerf dépresseur de Cyon (Filehne, Laffont).

Le rôle des pneumogastriques est fort complexe. Si l'on coupe les deux pneumogastriques à la région cervicale, le glycogène diminue et finit par disparaître. On pourrait donc supposer que l'excitation bulbaire se transmet au foie par les pneumogastriques ; il n'en est rien, car la piqûre du bulbe, après vagotomie double, produit encore la glycosurie. Si on excite le bout périphérique des vagues, on n'empêche pas la disparition du glycogène, mais si on excite leur bout central, du sucre passe dans l'urine. Cl. Bernard, à qui nous devons tous ces résultats, étudia ensuite les effets de la section des vagues, dans le thorax, au-dessous de l'origine des filets destinés aux poumons ; dans ces conditions, la glycogénie n'est pas influencée ; ce sont donc les rameaux d'origine pulmonaire qui doivent être incriminés. Ce qui le prouve encore, c'est que l'inhalation de vapeurs irritantes peut déterminer la glycosurie, mais elle ne produit plus cet effet quand les vagues ont été coupés dans la région du cou.

Les pneumogastriques représentent donc, au moins par leurs rameaux pulmonaires, une voie centripète dont l'intégrité semble indispensable au maintien et à la régularisation de la fonction glycogénique. Leur action centrifuge n'est pas moins importante, car les nerfs pneumogastriques et sympathiques règlent tout le fonctionnement du foie. Nous avons déjà indiqué certaines de leurs actions qui sont d'ailleurs antagonistes. L'excitation du pneumogastrique peut agir sur la glycogénie en déterminant une congestion artérielle du foie ou une congestion passive par fermeture du barrage sushépatique. Elle exerce, surtout, une action sur la glycogénopexie hépatique, action directe sur la cellule hépatique, d'après Stefani, action indirecte par insulino-sécrétion, d'après Eiger. Elle rend plus facile la résynthèse du glycogène par l'acide lactique (Bufano, Braldi et Brehme). Elle diminue aussi la cétogénèse. Le sympathique a des effets diamétralement opposés : il favorise la glycogénolyse, entrave la transformation de l'acide lactique en glycogène, fait monter la production des corps cétoniques.

Le pneumogastrique agit encore sur le foie par l'intermédiaire du pancréas. Or, il existe dans le bulbe, à la partie antérieure du nucleus dorsalis, d'où part une des racines de la Xe paire, un centre qui favorise la sécrétion de l'insuline. Son excitation détermine ainsi une hypoglycémie d'origine pancréatique.

Etcheverry a montré que la section des deux pneumogastriques, pratiquée juste au dessus du diaphragme, ne modifie pas la glycémie, mais elle trouble la régulation glycémique. Si l'on injecte dans les veines de deux Chiens, l'un intact, l'autre vagotomisé, 1 gramme de glucose par kilogramme, le retour à la normale se fait plus lentement chez le second. De même, après injection d'insuline, l'hypoglycémie est plus durable. L'énervation du pancréas produit les mêmes effets que la vago-

tomie bilatérale supra-diaphragmatique. La section des nerfs qui se rendent au foie ou aux surrénales ne fait rien de semblable. On peut donc conclure que, si la sécrétion d'insuline est essentiellement gouvernée par des facteurs humoraux, l'action vagale rend la régulation plus rapide (1).

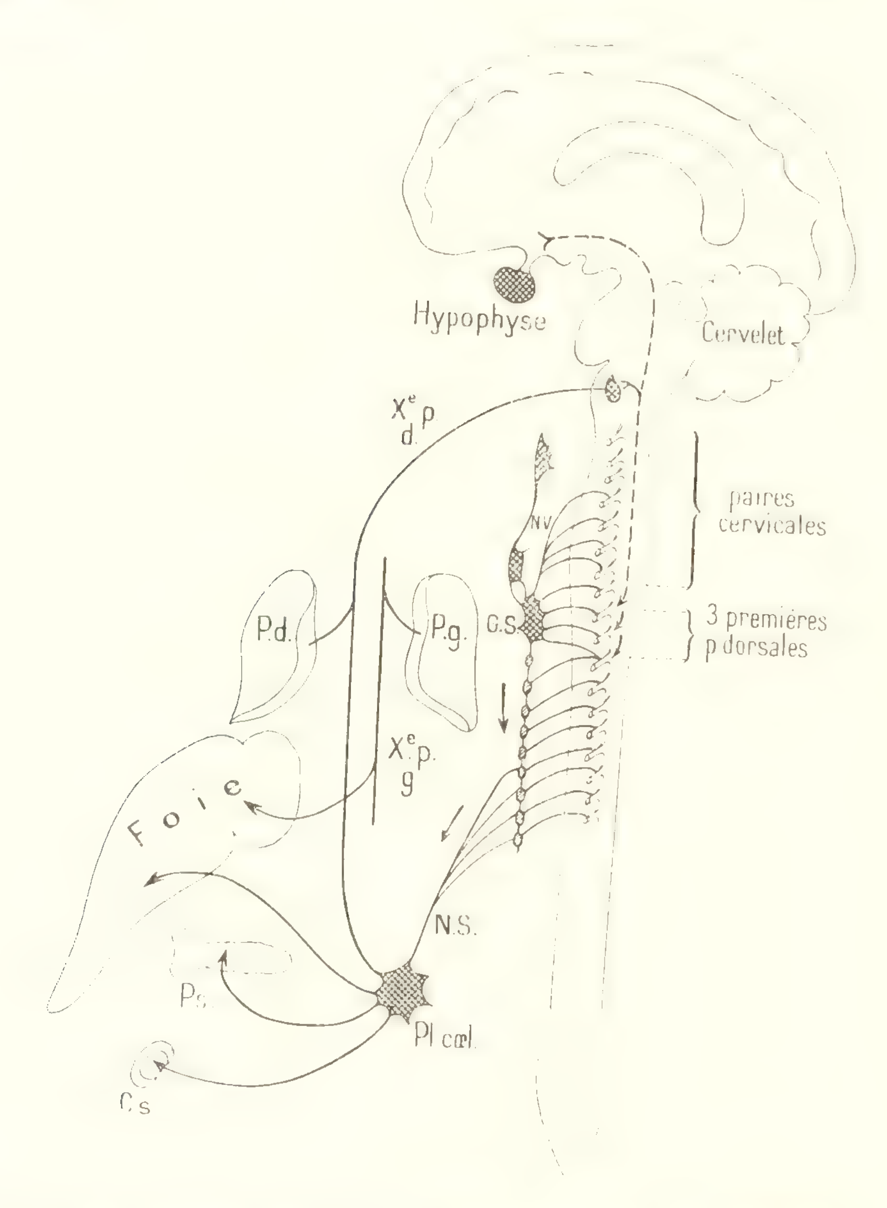


Fig. 10. — *P. d.*, Poumon droit ; *P. g.*, Poumon gauche ; *Ps.*, Pancréas ; *C. s.*, Capsule surrénale ; *X^e p. d.*, Pneumogastrique droit ; *X^e p. g.*, Pneumogastrique gauche ; *N. v.*, Nerf vertébral ; *G. s.*, Ganglion stellaire ; *N. s.*, Nerf grand splanchnique ; *Pl. cœl.*, Plexus cœliaque.

Les excitations de certains centres nerveux provoquant la glycosurie, on doit rechercher par quelle voie elles se rendent aux organes abdomi-

(1) A. O. Etcheverry. Action de la vagotomie sur les courbes des glycémies produites par le glucose ou l'insuline. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXVI, pp. 147-151.

naux sur lesquels elles agissent. Claude Bernard avait d'abord pensé qu'elles suivaient les pneumogastriques. Mais la section de ces nerfs n'empêchant pas l'action des centres bulbaires et l'excitation de leur bout périphérique ne produisant pas de glycosurie, il fut conduit à admettre un cheminement par la moelle cervicale. Au cours de ses recherches, il constata qu'il existe dans la moelle cervicale un centre favorisant l'accumulation du glycogène. Si, en effet, on pratique la section de la moelle au-dessus du renflement cervico-brachial, en ayant soin de ménager les phréniques, le sucre disparaît du foie, ce qui tient à l'abaissement de la température organique, mais le glycogène s'y accumule ; si, au contraire, on coupe la moelle au-dessous du renflement, le sucre et le glycogène disparaissent en 24 ou 36 heures.

On est ainsi conduit à supposer que les voies centrifuges doivent quitter la moelle au-dessous du renflement cervico-brachial : c'est ce qui a lieu en effet. Laffont (1) a montré que les impressions cheminent par *les racines antérieures des trois premières paires dorsales* ; car leur section empêche la glycosurie que produit l'excitation centripète des pneumogastriques. Elles passent ensuite par les rami communicantes et arrivent aux ganglions correspondants du sympathique. Elles s'en échappent par les fibres issues des VIe, VIIe, VIIIe, IXe et quelquefois X^e^ ganglions thoraciques, arrivent au nerf grand splanchnique, passent par le plexus solaire pour aboutir au foie et aux capsules surrénales. Cette double distribution permet de supposer qu'elles agissent sur les deux systèmes glandulaires. En tout cas, ce qui semble bien démontré, c'est que l'excitation du splanchnique augmente la quantité de sucre contenue dans le sang. Répétant cette expérience sur un animal dont la surrénale correspondante a été extirpée, Macleod a constaté que l'hyperglycémie ne se produit plus. On serait donc tenté d'invoquer une décharge d'adrénaline. Mais après section du plexus hépatique, le résultat fait également défaut. Macleod conclut que le splanchnique agit simultanément sur le foie et la capsule surrénale et il suppose que la glycogénie n'est modifiée que si la surrénale abandonne en même temps une substance qui complète l'influence nerveuse. La même explication pourrait s'appliquer aux glycosuries consécutives à la piqûre du quatrième ventricule.

Système nerveux et glandes endocrines. — Les faits que nous avons rapportés établissent que la régulation glucidique est assurée d'une façon parfaite par des mécanismes multiples. Les hormones remplissent le rôle principal. Le système nerveux semble avoir simplement pour mission d'assurer un fonctionnement meilleur et plus rapide. L'énervation du foie, du pancréas, des surrénales ou des thyroïdes modifie peu le niveau glycémique ; mais elle a pour résultat de rendre

(1) Laffont. Recherches sur la glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux. *Thèse de Paris*, 1880.

les réactions plus lentes. Si, comme l'ont fait Houssay, Lewis et Foglia, on injecte du glucose dans les veines de Chiens dont le pancréas est énervé, la chute post-hyperglycémique est moins rapide. Quand on injecte de l'insuline, l'hyperglycémie préhypoglycémique se fait plus lentement. Le système nerveux intervient donc, dans le premier cas, comme un stimulant et, dans le second, comme un modérateur.

Le glucose agit sur les glandes endocrines comme une véritable hormone : s'il est en excès, il provoque une suractivité des îlots de Langerhans, s'il est en défaut, il suscite une décharge d'adrénaline. Il existe donc, suivant l'expression de Pi Suner, une « tension glycogénique » placée sous la dépendance d'influences humorales et d'influences nerveuses (1).

Si l'on pratique une abondante hémorragie, la perte de glucose qui en résulte est compensée par une hyperglycémie secondaire, consécutive à une décharge d'adrénaline ; l'extirpation des surrénales supprime cette réaction. Mais l'influence nerveuse intervient, car la section double des splanchniques, comme l'a montré Nishi, supprime aussi l'hyperglycémie. Pi Suñer a confirmé les résultats sur le Chien et a vu que l'hyperglycémie fait également défaut après section de la moelle cervicodorsale.

Tout ce qui tend à diminuer la glycémie, injection d'eau salée dans les veines diluant le sang, affaiblissement de la glycolyse tissulaire par l'asphyxie, l'intoxication oxy-carbonée, l'avitaminose B_1, le diabète insulinique provoque une hyperglycémie compensatrice qui semble d'origine humorale et nerveuse. En entravant les oxydations par l'injection d'une dose prémortelle de cyanure de sodium, Pi Suñer a observé une hyperglycémie réflexe, qui fait défaut si l'on coupe la moelle entre les 6e et 7e cervicales ou si l'on sectionne les deux splanchniques.

Les variations de la glycémie sont assez bien adaptées aux exigences physiologiques. Le froid amène une libération de glycogène hépatique ayant pour résultat une hyperglycémie. L'inanition agit de même, comme l'a montré Hawk. Nous ne pouvons insister sur tous ces faits dont l'étude est fort intéressante, mais dont le mécanisme est encore fort discuté. Il est, en effet, fort difficile de faire la part exacte de ce qui doit être attribué aux hormones et de ce qui revient au système nerveux. Il est même assez malaisé de déterminer le mécanisme de leur action.

Pour expliquer par quel procédé le système nerveux réglemente la glycémie, trois hypothèses ont été émises qui reflètent les tendances de l'époque où elles ont pris naissance. Au milieu du XIXe siècle, on attribuait un rôle capital aux vaso-moteurs : Claude Bernard supposa donc que la piqûre du quatrième ventricule, agissant sur les vaisseaux de l'abdomen, provoquait un afflux de sang dans le foie : la glycosurie résultait d'un véritable lavage de cette glande.

(1) A. Pi Suner, La sensibilité trophique. *Association des Physiologistes* (XIe Congrès), Paris, 1937, pp. 61-112.

Quelques années plus tard, on découvrait l'action du système nerveux sur les sécrétions glandulaires. Vulpian émit l'hypothèse de nerfs gluco-sécrétoires et cette hypothèse, comme la précédente, a persisté jusqu'à nos jours.

Lorsque les travaux modernes établirent la collaboration entre le système nerveux et les glandes endocrines, une nouvelle conception prit naissance, qui actuellement gagne du terrain : le système nerveux agirait sur le foie par l'intermédiaire des hormones.

Examinons d'un peu plus près ces trois conceptions.

La vieille théorie de Claude Bernard a trouvé une confirmation dans les expériences établissant que la glycosurie se produit quand la circulation intrahépatique devient plus intense, par la paralysie des vaso-constricteurs, par l'excitation des vaso-dilatateurs, par l'exagération de la circulation intestinale que produit l'excitation du nerf de Cyon, par l'énervation des artères mésentériques, par une injection de sang artériel dans un rameau de la veine porte. Réciproquement, la ligature de l'artère mésentérique, qui diminue considérablement la circulation dans le système de la veine porte, rend inefficace la piqûre du quatrième ventricule. La ligature de l'artère hépatique ne produit pas le même effet, car elle modifie trop peu la circulation intrahépatique.

On est ainsi conduit à rechercher le rôle du sympathique dans la production des glycosuries. Les résultats sont assez discordants.

Nous pouvons diviser les expériences en deux groupes : celles où l'on a coupé les rameaux du sympathique ou arraché les ganglions ; celles où l'on a eu recours à des excitations.

On a obtenu la glycosurie en sectionnant le nerf vertébral (F. Franck), en arrachant les ganglions cervicaux ou seulement le dernier ganglion cervical (Cyon et Aladoff), en extirpant le premier ganglion thoracique (Eckhardt).

De Graef et Schiff ont prétendu que la section du splanchnique produit la glycosurie. Ce résultat est inconstant. Mais, si le sucre ne passe pas toujours dans l'urine, la quantité qui est contenue dans le sang augmente. L'hyperglycémie semble donc réelle. D'un autre côté, Cl. Bernard a constaté que la section de ce nerf empêche la piqûre du quatrième ventricule de produire le diabète, mais ne modifie pas la glycosurie consécutive à une piqûre antérieure. L'extirpation partielle du plexus solaire (Munk et Klebs) ou la section des ganglions semi-lunaires (F. Franck) amène une congestion générale des viscères, qui a pour conséquence l'hyperglycémie et la glycosurie. D'après Rétif, l'extirpation des deux ganglions semi-lunaires entraîne la mort au bout d'un temps qui varie de 24 heures à 7 jours. Les animaux maigrissent, se refroidissent ; le sucre du sang tombe à 0,4 0/00 et le glycogène hépatique disparaît.

Voici maintenant d'autres expériences où la glycosurie a été provoquée par l'excitation des différentes parties du sympathique : nerfs splanchniques (Morat et Dufourt, Cavazzani) ; plexus cœliaque (Cavaz-

zani), bout céphalique du sympathique cervical (Kulz), bout périphérique des chaînes sympathiques abdominales basses (Bacq).

Aux expériences qui viennent d'être brièvement rapportées, on en a opposé d'autres qui semblent établir que la cause de la glycosurie réside dans une excitation des cellules hépatiques ou dans une modification du ferment glycolytique.

L'action directe du splanchnique sur la cellule hépatique semble ressortir des expériences de Morat et Doyon qui pratiquent la ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme et la ligature de la veine porte; ils séparent ensuite un lobe hépatique, le privant de toute connexion nerveuse avec la masse du foie ; après avoir excité le bout périphérique du splanchnique ou avoir déterminé une hyperglycémie par asphyxie, ils sacrifient l'animal. Un dosage chimique démontre que, dans la partie isolée, le foie contient plus de glycogène : l'excitation nerveuse, alors que toute circulation était supprimée, a donc favorisé la transformation du glycogène en sucre. Il semble résulter de ces expériences que les excitations nerveuses agissent directement sur les cellules.

Depuis que nous savons que les excitations nerveuses agissent par l'intermédiaire de substances chimiques, la question des glycosuries a rebondi et est entrée dans une voie nouvelle.

Je rappellerai tout d'abord les expériences, un peu oubliées, de Chauveau et Kaufmann qui soutinrent que le pancréas intervient dans le mécanisme des glycosuries nerveuses : il produirait une substance qui agirait sur le foie pour modérer la formation du glucose ; les excitations nerveuses auraient la propriété d'inhiber cette sécrétion interne.

C'est sur les capsules surrénales que s'est portée l'attention des physiologistes. Les excitations nerveuses retentissent facilement sur ces glandes et font passer dans le sang un excès d'adrénaline qui produit la glycosurie. Ce mécanisme explique, comme l'ont établi les expériences de Cannon, le développement des glycosuries émotives. Celles-ci se produisent souvent avec une rapidité remarquable. Pour s'en convaincre, il suffit de prendre du sang sur un Chien non anesthésié ; la teneur en sucre pourra monter de 50 à 100 o/o. Si l'animal a été endormi, les variations ne dépassent pas 0,11 à 0,15. Si on opère sur un animal aux réactions vives comme le Chat, on constate souvent que la simple fixation sur une planche suffit à provoquer la glycosurie.

Faut-il généraliser le résultat et admettre que toutes les glycosuries d'origine nerveuse s'expliquent par une décharge d'*adrénaline*.

Dès 1902, Blum a posé la question et il a cru pouvoir répondre par l'affirmative. Il a démontré, en effet, à côté du centre bulbaire diabétogène, l'existence d'un centre dont l'excitation provoque une décharge d'adrénaline. En 1906, André Mayer annonçait que la piqûre du quatrième ventricule ne détermine plus le développement de la glycosurie, si les capsules surrénales ont été extirpées. Ce résultat fut confirmé par Landau, Kahn, Exner. Les expériences de Houssay et Molinelli, celles de Tournade et Chabrol semblaient mettre le fait hors de doute ; car

la piqûre ou l'excitation faradique du bulbe déterminait une décharge d'adrénaline et, consécutivement, une hyperglycémie qu'on mettait en évidence par le procédé bien connu de l'anastomose de la veine capsulaire d'un Chien avec la jugulaire d'un autre. Mais bientôt des faits contradictoires furent publiés par Wertheimer et Battez, Gley, Quinquaud, Combemale : la glycosurie, d'origine bulbaire pouvait encore se produire chez les animaux décapsulés.

Il fallait donc reprendre l'étude de la question.

Les intéressantes recherches de Hermann (1) ont établi qu'on peut faire disparaître la plupart des contradictions en invoquant l'influence d'une hormone, découverte par Cannon et Bacq, la *sympathine* qui prend naissance dans tous les points où le sympathique exerce son action, c'est-à-dire dans tous les points de l'organisme. La sympathine est analogue à l'adrénaline, elle lui est même probablement identique et, comme elle, produit de la vaso-constriction et de l'hyperglycémie. L'expérience fondamentale est celle de Bacq. Opérant sur un Chat, on pratique l'ablation du sympathique et des surrénales, l'énervation du foie, la section des vagues et la section de la moelle en D_6 ; on excite alors le bout périphérique du nerf sciatique gauche et on obtient encore de l'hyperglycémie, qu'on doit attribuer à une décharge de sympathine puisque les surrénales ont été extirpées et que toutes les voies réflexes ont été interrompues.

L'intervention de la sympathine explique l'hyperglycémie et même la glycosurie consécutives à la piqûre ou la faradisation du bulbe, ainsi qu'à l'excitation du bout central du pneumogastrique et aux embolies cérébro-médullaires chez les animaux décapsulés (Hermann). Seulement dans tous ces cas, la suppléance n'est pas et ne peut pas être parfaite et les effets sont moins marqués.

L'étude de ce qui se passe au cours de l'asphyxie permet d'éclairer encore mieux le problème. La glycosurie d'origine asphyxique, signalée par Reynoso, bien étudiée par Dastre, et plus récemment par Cordier (2), est généralement attribuée à une action directe de l'acide carbonique sur la cellule hépatique, mais l'asphyxie, comme l'ont démontré Tournade et Chabrol, puis Houssay et Molinelli, provoque une décharge d'adrénaline. Celle-ci se produit quand l'oxygène de l'air descend au-dessous de 13 o/o (Hellaway, Houssay et Molinelli). Or, l'extirpation des surrénales ou la section des splanchniques, tout en diminuant l'hyperglycémie asphyxique, n'en empêche pas la production. En l'absence d'adrénaline, c'est la sympathine qui semble intervenir.

(1) On trouvera un résumé des travaux de Hermann et de ses élèves dans la thèse de R. Morvan, Documents pour servir à l'étude de la vie sans moelle épinière. *Thèse de Lyon*, 1936 et dans celle de J. B. Guiran, Le problème des nerfs glyco-sécréteurs. *Thèse de Lyon*, 1937.

(2) D. Cordier, Études sur l'hyperglycémie asphyxique. Action de l'acide carbonique. *Annales de Physiologie et de Physico-chimie exp.*, 1933, t. IX, p. 87 ; 1934, nos 1 et 5.

Cette intervention constante de la sympathine explique sans doute les observations faites par Hermann sur des Chiens auxquels il avait extirpé la moelle dorso-lombo-sacrée. Les animaux ayant survécu pendant des mois, le taux des substances réductrices contenues dans le sang, d'abord abaissé, s'est relevé peu à peu et, au bout de 15 à 20 jours, est revenu à la normale. La glycémie se maintient aussi à son taux habituel chez les Chiens privés des chaînes splanchniques et des nerfs lombaires ; chez ceux dont les vagues ont été sectionnés à la base du thorax ; chez ceux aussi dont les deux groupes nerveux ont été coupés ou qui ont subi à la fois l'extirpation de la moelle et la section des vagues.

Les faits que nous avons exposés démontrent la multiplicité des moyens dont l'organisme dispose pour maintenir la glycémie à son taux normal. Ils nous permettent aussi d'apprécier, au moins provisoirement, la valeur des trois conceptions qui ont été successivement proposées. La théorie de Claude Bernard ne doit pas être complètement abandonnée ; il semble, en effet, que le passage d'un excès de sang à travers le foie peut être une cause d'hyperglycémie, surtout quand le sang contient une assez forte proportion d'oxygène, ce qui se produit en cas de vaso-dilatation. L'expérience la plus démonstrative est celle de Jardet, qui consiste à injecter du sang artériel par un rameau de la veine porte. La théorie des nerfs gluco-sécréteurs ne semble pas devoir être maintenue. La conception nouvelle de la régulation nerveuse par l'intermédiaire des hormones répond, mieux que toute autre, à la réalité ; elle explique la plupart des phénomènes. Ainsi se trouve établie, une fois de plus, la synergie des fonctions nerveuses et hormonales.

Quantité de sucre fournie par le foie. — Il est assez difficile de déterminer quelle est la quantité de sucre que le foie déverse journellement dans les veines hépatiques.

Seegen et Basch ont calculé que, chez un Chien de 10 kilogrammes, il passe par la veine porte 118 centimètres cubes de sang à la minute, soit 170 litres en 24 heures. Admettons ce chiffre, qui est beaucoup trop faible, comme le reconnaissent les auteurs eux-mêmes. Les analyses de Seegen lui ayant montré que le sang se charge de 0,05 à 0,1 0/0 de sucre en traversant le foie, l'auteur arrive à conclure que cette glande fournit en 24 heures de 80 à 70 grammes de glucose. Si l'on admet ces résultats et si on les transporte à l'Homme, dont le poids est de six à sept fois plus considérable, on voit que la quantité de sucre doit varier de 400 à 1.000 grammes. Elle est en moyenne, semble-t-il, de 350 à 400 grammes. Le sucre ainsi produit servira aux divers besoins de l'organisme et notamment sera utilisé pour la contraction musculaire.

Glycogénie musculaire. — On a assigné au glycogène musculaire deux origines : il peut, en effet, provenir soit du sucre alimentaire, soit du sucre hépatique.

Pour démontrer que le sucre alimentaire peut former du glycogène

dans le muscle, on a entrepris un certain nombre d'expériences qui ont donné des résultats fort contradictoires. Külz a injecté du sucre sous la peau de Grenouilles dont le foie avait été extirpé et il a vu augmenter le glycogène musculaire. Mais les différences sont légères et semblent dans la limite des erreurs possibles. En effet, Laves, opérant sur des Poules et des Oies, dont il avait extirpé le foie, a constaté que le glycogène diminue rapidement dans les muscles pectoraux, même quand on fait prendre aux animaux 20 à 30 grammes de glucose.

D'autres faits semblent établir que c'est bien le foie qui fournit le sucre nécessaire aux muscles. Si on diminue l'activité des muscles, au moyen des anesthésiques, ou par la section de la moelle, on voit augmenter la quantité du glycogène contenu dans le foie (Nebelthau). Réciproquement, si on augmente l'activité du muscle, on voit diminuer le glycogène hépatique ; c'est ce qu'on observe chez les animaux surmenés ou simplement fatigués. Comme l'a montré Külz, un exercice violent fait disparaître le glycogène des muscles et du foie et, comme l'ont reconnu Chauveau et Kaufmann, quand le muscle se contracte, le foie verse plus abondamment le sucre dans le sang. Les expériences très précises de Houssay et Dambrosi établissent que sur des Chiens dont le foie a été exclu par une anastomose entre la veine porte et la veine rénale, la resynthèse glycogénique se fait mal dans les muscles soumis à une excitation tétanique. Le glycogène étant tombé à 88 milligrammes (moyenne de quatre expériences : minimum 73 ; maximum 124) par 100 grammes de tissu frais, est remonté après 1 heure de repos à 129 milligrammes (minimum 70 ; maximum 235). Chez les animaux normaux, la glycogénie musculaire atteint, dans ces conditions, de 300 à 600 milligrammes. Si l'on injecte du glucose, la resynthèse est meilleure ; la proportion de glycogène monte à 235 et même 412.

Étudiant ce qui se passe chez l'Homme, Parturier arrive à des conclusions analogues. Chez les individus normaux, la glycémie est plus élevée pendant le travail musculaire que pendant le repos. Si le foie est malade, le travail musculaire produit au contraire de l'hypoglycémie.

Tous ces faits confirment l'ancienne opinion de Chauveau et Kaufmann et permettent de conclure avec eux que le foie est le collaborateur indirect des muscles dans l'exécution des mouvements.

Transformations du glucose. — Ce n'est pas seulement dans les muscles que le glucose est consommé. Le sang renferme un ferment glycolytique qui fait disparaître le sucre. On en trouve également dans les sucs obtenus en soumettant des tissus à l'action d'une presse hydraulique : c'est le suc du foie qui agit le plus énergiquement. Les muscles, sauf le myocarde, ont peu d'influence. Le pancréas consomme aussi fort peu de sucre, mais il renferme une substance, rentrant dans le groupe des hormones, qu'on peut retirer de la glande par l'ébullition et qui, ajoutée au suc musculaire, en augmente, dans des proportions notables, le pouvoir glycolytique.

Les transformations que subit le sucre sont beaucoup plus complexes qu'on ne l'avait cru tout d'abord. C'est ainsi qu'on avait admis qu'une simple oxydation rendait compte de la décomposition qui, en abandonnant l'eau et l'acide carbonique unis dans la molécule, dégageait l'énergie qui avait servi à la combinaison, soit 3,76 calories par gramme :

$$C^6H^{12}O^6 + 12O = 6CO^2 + 6H^2O.$$

La résistance du glucose à une oxydation directe rend fort improbable cette formule simpliste. La décomposition du sucre doit se faire par étapes successives, c'est-à-dire par la production d'une série de corps intermédiaires. Or les études poursuivies sur les fermentations produites par les levures et sur les transformations qui se passent dans le muscle ont conduit à des résultats superposables. On a moins bien étudié les phénomènes dont le foie est le siège. Mais on a de bons motifs de croire qu'ils sont, sinon identiques, au moins analogues.

Ce qui est bien démontré, c'est que dans le foie comme dans les muscles, il se produit tout d'abord des esters hexose-phosphoriques. Les éléments en sont fournis, non pas par le glucose, mais par le glycogène. Ces esters sont au nombre de trois : un ester diphosphorique formé par l'union de deux molécules d'acide phosphorique avec une molécule de fructose : c'est l'ester de Harden et Young ; deux esters monophosphoriques, l'un ester de Neuberg, est formé aux dépens du fructose, l'autre, ester de Robison, aux dépens du glucose.

Ces esters ont les constitutions suivantes :

$$OH.CH^2 - C.OH - CHOH - CHOH - CH - CH^2OH$$
$$\underline{\qquad\qquad} O \qquad\qquad$$

Fructose

$$CH^2 - C.OH - CHOH - CHOH - CH - CH^2$$
$$H^2PO^3 - O \qquad \underline{\qquad\qquad} O \underline{\qquad\qquad} \qquad O - PO^3H^2$$

Ester fructose diphosphorique

$$C^6H^{10}O^6\ (PO^3H^2)^2$$

$$CHOH - CHOH - CHOH - CH - CHOH - CH^2$$
$$\underline{\qquad\qquad} O \underline{\qquad\qquad} \qquad O - PO^3H^2$$

Ester hexose monophosphorique

$$C^6H^{11}O^6.(PO^3H^2).$$

Les deux esters monophosphoriques ont la même constitution : ils diffèrent par la cupule glucidique. Nous avons donné la formule de l'ester formé par du glucose à forme d'oxyde de butylène, le glucose instable qui intervient dans la plupart des transformations chimiques de l'organisme.

Considéré tout d'abord comme un produit qui doit être mis en

réserve, l'ester diphosphorique semble remplir le rôle le plus important dans la transformation des glucides et de la reconstitution de l'acide lactique en glycogène. Une expérience de Riegel met le fait en évidence : l'injection intraveineuse d'un lactate détermine une diminution immédiate du phosphore inorganique suivie plus tard d'une hyperglycémie.

Les travaux de Neuberg tendaient à faire admettre que deux ferments interviennent pour rompre la molécule d'ester hexose-diphosphorique, l'une la phosphatase libérant l'acide phosphorique, l'autre la glycolase scindant l'hexose pour donner deux molécules de méthylglyoxal.

$$\underset{\text{Ester hexose diphosphorique}}{C^6H^{10}O^6(PO^3H^2)^2} \rightarrow 2PO^4H^3 + \underset{\text{Méthylglyoxal}}{2C^3H^4O^2}$$

Un enzyme fut mis en évidence par Neuberg et Daking ; abondamment répandu dans les organes et les tissus, cet enzyme peut transformer le méthylglyoxal en acide lactique :

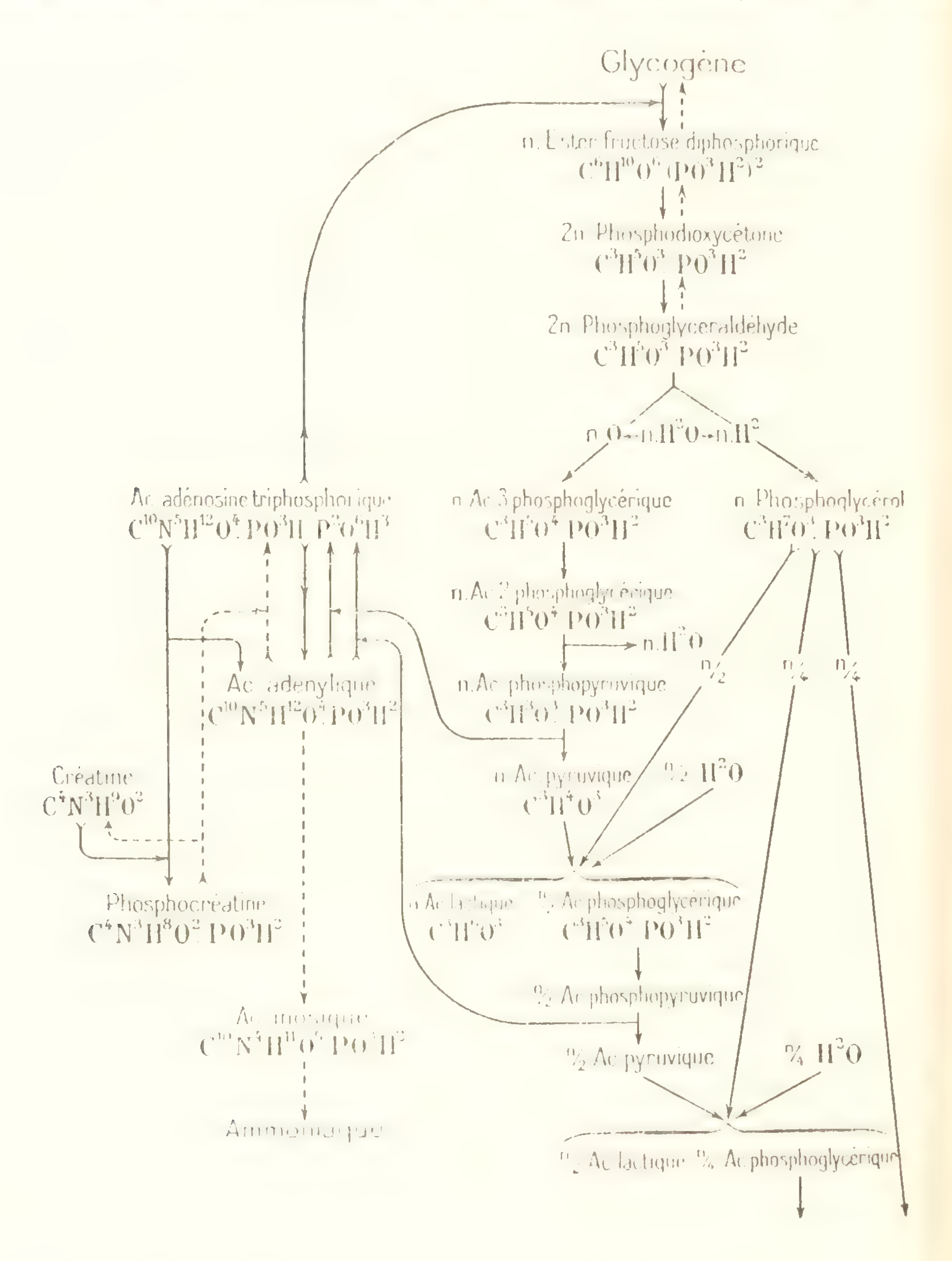
$$\begin{array}{lcl} CH^3 & & CH^3 \\ | & & | \\ C{=}O + H^2O & \rightarrow & CHOH \\ | & & | \\ C{\diagup\!\!\diagup}O & & COOH \\ \;\;H & & \\ \text{Méthylglyoxal} & & \text{Ac. lactique} \end{array}$$

Cette réaction perdit de son importance lorsque Lohmann démontra que le méthylglyoxal ne donne de l'acide lactique qu'en présence de glutathion : celui-ci agit comme un co-ferment. Comme il se trouve en grande quantité dans le foie, on peut admettre la réalité de cette réaction, mais elle est accessoire. Les transformations sont beaucoup plus complexes et ont été mises en évidence par de nombreuses recherches poursuivies sur la physiologie du muscle. Nous avons résumé en un tableau cette évolution, en tenant compte des récentes recherches de Parnas. Notre schéma (p. 226) correspond à la période de travail du muscle qui est précédée d'une période d'amorçage que nous avons laissée de côté. Ces deux phases se font sans intervention de l'oxygène, puis survient la phase de réparation et de reconstitution où l'oxygène, sans être indispensable, est nécessaire au bon fonctionnement (1).

Ce qui augmente l'intérêt des transformations subies dans le muscle, c'est que les travaux de Palladin et de ses élèves ont établi les analogies de fonctionnement entre le cerveau et les muscles. C'est donc

(1) On trouvera un exposé complet de la question dans les deux articles suivants : A. Fleisch, Le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone. *Volume jubilaire Louis Dapples*, 1937, pp. 214-234 ; H. Roger, Les matières minérales de l'organisme. *Biologie médicale*, 1937, t. XXVII, n° 7, pp. 427-484.

un mécanisme général qui doit intervenir également dans le foie. On trouve dans cet organe les différents ferments indispensables. Les principaux sont désignés sous les noms de *phosphatase* et de *phosphatèse*. Le premier assure la synthèse de l'ester diphosphorique. Son action



est activée par l'insuline qui remplit le rôle d'une kinase, relativement thermostable, car elle supporte 93°. L'acide fructose-diphosphorique est décomposé par un ferment, la phosphatase. Bamann, Riedel et Diederichs ont montré que le foie renferme deux phosphatases ; l'une a son

maximum d'action à $pH = 5,5$, l'autre à $pH = 9,5$. Celle-ci est stable en milieu alcalin et est inactivée dans les milieux neutres ou acides ; l'autre est stable dans les milieux légèrement acides.

FORMATION DU LACTOSE ET DE L'ACIDE CITRIQUE. — Le sucre lancé par le foie peut être utilisé par les organes, dont quelques-uns lui font subir des transformations. C'est ce qui se produit dans la glande mammaire. Le lactose et les autres sucres qui se trouvent dans le lait, gynolactose et allolactose de Polonovski, proviennent du glucose hépatique. A la fin de la gestation, sous l'influence probable d'une hormone, le foie déverse dans le sang un excès de glucose. Celui-ci n'étant pas encore utilisé par la glande mammaire, de la glycosurie peut se produire. Cette glycosurie disparaît après la délivrance pour faire place à de la lactosurie.

Les recherches de L. Auger ont mis en évidence le rôle du foie dans le développement de la maladie des Vaches lactantes, dénommée, fort improprement d'ailleurs, la fièvre vitulaire. Cette maladie procède par accès liés à l'hypoglycémie. Elle se développe quand la fonction glycogénique du foie est atteinte et peut être reproduite par une injection d'insuline.

Le foie semble intervenir par son glycogène, dans le métabolisme du *calcium*. On trouve 110 milligrammes de ce métal dans le plasma sanguin de l'Homme, dont 10 milligrammes non ionisables représentent un simple déchet et s'éliminent par le rein. Cette partie excrémentielle est à l'état de *citrate*, dont Thunberg a démontré la présence dans le sang et dans l'urine. C'est aussi à l'état de citrate que le calcium se trouve dans le lait. La proportion est de 2 grammes par litre dans le lait de Vache.

On n'est guère renseigné sur l'organe qui donne naissance à l'acide citrique, mais il est plus que vraisemblable que c'est le foie. Une simple oxydation rend compte de la transformation du glucose en acide citrique :

$$\underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} + 3O = \underset{\text{Ac. citrique}}{C^6H^8O^7} + 2H^2O.$$

La réalité de la réaction a d'ailleurs été établie par l'étude des fermentations que certaines moisissures produisent dans les solutions de glucose.

Le foie renferme une *citrico-déhydrase* découverte par Ludwig et Neeff (1), qui agit à un $pH = 7,6$. Elle décompose l'acide citrique en acide formique et en un acide céto-dicarbonique, qui se transforme ensuite en acide acétylacétique :

(1) B. LUDWIG und A. NEEFF. Ueber die Citricodehydrase der Leber. *Ztschr. f. physiolog. Chemie*, 1936, t. CCXL, pp. 163-178.

$$
\begin{array}{l}
CH^2 - COOH \\
| \\
COH - COOH + 2O = COOH - CO - CH^2 - COOH + 2H.COOH \\
| \\
CH^2 - COOH
\end{array}
$$

Ac. citrique — Ac. cétodicarbonique — Ac. formique

$$\downarrow$$

$$CH^3 - CO - CH^2 - COOH$$

Ac. acétylacétique

Par des expériences de perfusion, Sjöström a établi que le foie du Lapin, du Chat et du Chien possède à un haut degré le pouvoir de décomposer l'acide citrique. Si, opérant sur le Lapin, on provoque des lésions hépatiques par le formiate d'allyle, le taux de l'acide citrique contenu dans le sang, d'abord abaissé, s'élève au bout de quelques jours. La perfusion démontre que le foie a en effet perdu son action sur l'acide citrique. Sjöström a fait de ces résultats une application clinique. L'augmentation de la citrémie est un signe d'insuffisance hépatique.

LES GLYCOSURIES D'ORIGINE HÉPATIQUE

Par sa fonction glycogénique le foie est l'organe régulateur de la glycémie ; c'est lui qui conditionne les hyperglycémies et les glycosuries qui leur sont consécutives.

Pendant longtemps il fut classique de diviser les glycosuries d'origine hépatique en deux groupes : les glycosuries par insuffisance hépatique, glycosuries par anhépatie, le foie laissant passer le sucre qu'il aurait dû retenir ; — les glycosuries par suractivité hépatique, glycosuries par hyperhépatie, le foie déversant une trop grande quantité de glucose. Nous savons aujourd'hui que le fonctionnement du foie est placé sous la dépendance du système nerveux et surtout des hormones. On peut conserver la division ancienne, en en modifiant les termes, et admettre une glycosurie par insuffisance glucopexique et une glycosurie par excès de glycogénolyse.

Le pouvoir glucopexique du foie est dépassé quand le sang de la veine porte contient un excès de glucose : c'est ce qui a lieu après les repas. Pour être réelle, cette hyperglycémie alimentaire, comme l'a montré Baudouin, est assez légère. Le rapport entre la richesse du sang en sucre avant et après le repas, ne dépasse pas 1,35. Chez les individus atteints d'insuffisance hépatique, il peut s'élever à 2 et même monter au-dessus de 2. La détermination de ce coefficient fournit ainsi des renseignements intéressants sur le fonctionnement du foie.

Si le repas est très riche en féculents, du sucre peut franchir la barrière rénale. Celle-ci, d'ailleurs, n'est pas parfaitement close : l'urine contient souvent de 0,1 à 0,2 o/oo de glucose. Après une forte ingestion de sucres ou de féculents, la proportion atteint et dépasse 1 o/oo.

Schœndorff a examiné l'urine de 334 soldats ; chez 316, il a trouvé du sucre et, chez 29 d'entre eux, dans une proportion assez élevée.

Cette fréquence de la glycosurie dans l'armée allemande tient simplement à la forte consommation des féculents. Chez les civils qui consomment plus de graisse et de viande, la glycosurie est plus rare ; elle n'a été décelée que dans 15 o/o des cas et encore est-elle peu marquée.

Mais, comme toujours, le problème est plus complexe qu'il ne semble au premier abord. Si, par exemple, les boissons fermentées et surtout les vins mousseux favorisent la glycosurie alimentaire, c'est parce que ces boissons provoquent une vaso-dilatation hépatique et, en même temps, déterminent dans l'épithélium rénal un trouble passager qui le rend plus perméable.

Les congestions du foie, actives ou passives, déterminent de l'hyperglycémie et même de la glucosurie. C'est ce que l'on peut démontrer en sectionnant le sympathique (Lyon et Abeleff), en pratiquant l'extirpation partielle du plexus solaire (Munk et Klebs), en enlevant les ganglions semi-lunaires (François-Franck).

Les résultats sont semblables quand on ralentit le cours du sang veineux en liant la veine cave inférieure au-dessus du foie (Moos, Papilian) ou en pinçant les veines sushépatiques de façon à en diminuer le débit (Soula).

Claude Bernard avait indiqué que la glycosurie se produisait après l'ingestion de sucre ou de féculents quand le sang de la veine porte ne traversait plus le foie. C'est ce qu'il avait obtenu en pratiquant la ligature lente de ce vaisseau ; c'est ce que Pavy confirma en abouchant la veine porte dans la veine rénale. Colrat a fait de cette donnée expérimentale une application clinique. Il a montré la fréquence de la glycosurie alimentaire chez les malades atteints de cirrhose atrophique, résultat qu'il attribua au trouble de la circulation portale. Mais cette glycosurie n'est pas liée à des modifications circulatoires ; elle dépend de l'inaptitude des cellules à fixer le glucose.

On avait espéré que la recherche de la glycosurie alimentaire pourrait fournir des renseignements intéressants sur l'état fonctionnel du foie. Mais le phénomène est beaucoup plus complexe qu'on ne l'avait cru tout d'abord. Les facteurs qui entravent ou favorisent le passage du glucose dans l'urine sont trop nombreux pour que la méthode puisse donner des renseignements utiles.

C'est aussi à un trouble hépatique qu'on rapporte les *glycosuries dyspeptiques*, les unes liées à une lésion cirrhotique du foie, les autres à une excitation de cette glande. L'acide sécrétée en excès chez les hyperchlorhydriques, les acides de fermentation qui prennent naissance dans le tube digestif des dyspeptiques, peuvent être partiellement absorbés et, passant dans la veine porte, vont activer la transformation du glycogène hépatique en sucre. L'expérience démontre, en effet, que l'injection d'acides dilués dans une veine de l'intestin est suivie de glycosurie. L'excitation hépatique peut reconnaître une autre cause. D'après Jardet et Nivière, l'injection de sang artériel dans la veine porte provoque également le passage du sucre dans l'urine. On peut admettre

que, chez les dyspeptiques, le travail de la digestion entraîne une congestion anormale de l'intestin; la circulation devenant plus active, le sang gardera partiellement, après la traversée des capillaires, les caractères du sang artériel.

Nombre de substances irritantes, introduites par un rameau de la veine porte, sont également capables d'activer la glycogénolyse et de produire la glycosurie. C'est ce qu'on obtient en utilisant des solutions diluées d'acide ou d'alcool ou en se servant d'éther. Il suffit même de faire ingérer cette dernière substance par l'estomac pour faire apparaître le sucre dans l'urine.

Il est encore possible de provoquer la glycosurie en activant la glycogénolyse, c'est-à-dire en injectant dans un rameau de la veine porte soit du suc pancréatique, soit un ferment amylolytique, diastase végétale ou animale. On peut même pousser l'injection par une veine périphérique, une quantité suffisante de ferment parviendra au foie. Ces résultats sont intéressants, car, en maintes circonstances, du ferment amylolytique est résorbé dans l'intestin et arrive ainsi au contact des cellules hépatiques.

En face des glycosuries relevant d'une excitation directe des cellules hépatiques, il faut placer celles qui sont dues à un trouble fonctionnel des glandes endocrines, et notamment à une insuffisance pancréatique ou à une sécrétion exagérée des surrénales. Nous en avons déjà présenté l'histoire. Il nous suffira de rappeler qu'on rattache aujourd'hui à une décharge d'adrénaline les glycosuries émotives et les glycosuries qui se produisent au cours d'un grand nombre d'affections nerveuses : hémorragies cérébrales, tumeurs du cerveau, du cervelet ou du bulbe, paralysie générale, sclérose en plaques, névroses et psychopathies, tumeurs comprimant le pneumogastrique, névralgies faciales.

Les *glycosuries traumatiques* reconnaissent le plus souvent pour point de départ un ébranlement des centres nerveux ou une excitation du foie. Sur 145 cas de glycosurie traumatique, relevés par Jodry, 72 fois la contusion portait sur la tête, 29 fois sur le rachis et dans 12 cas sur le foie.

Par leur retentissement sur le foie, les ébranlements nerveux sont souvent suivis de glycosurie alimentaire, dans plus du tiers des cas, d'après von Jacksch, Strumpell, Strauss.

C'est aussi à une excitation du bulbe qu'on rattache actuellement la glycosurie d'origine *asphyxique*. On a dit que le système nerveux agit par une décharge d'adrénaline, mais la glycosurie persiste après section des nerfs hépatiques ou section des nerfs splanchniques. Aussi a-t-on invoqué une action directe de l'acide carbonique sur les cellules du foie. C'est, en effet, dans ce gaz que le glycogène disparaît le plus rapidement, quand on étudie ce qui se passe après la mort. On a aussi invoqué l'acidose qui se produit chez l'animal asphyxié, tandis que Hermann pense que tout peut s'expliquer, dans ce cas, comme dans beaucoup d'autres, par l'intervention de la sympathine.

Les injections de solutions concentrées de chlorure de sodium déter-

minent le passage du sucre dans l'urine. C'est ce qu'on observe en introduisant dans les veines d'un Lapin 10 centimètres cubes par kilogramme d'une solution de NaCl à 10 o/oo. Le chlorure de calcium est l'antagoniste du sel sodique. L'action est due à un retentissement sur les centres nerveux, car l'introduction par l'artère vertébrale provoque une glycosurie, que le sel de calcium n'est plus capable d'arrêter. Ces expériences, fort intéressantes, montrent une fois de plus l'antagonisme des sels de sodium et de calcium et font comprendre le mécanisme d'une influence d'apparence humorale.

Les glycosuries d'origine *toxique* sont fort nombreuses. On peut les diviser en deux groupes, suivant que la glycosurie est ou n'est pas précédée d'une hyperglycémie. Dans ce dernier cas, le poison produit un abaissement du seuil rénal et n'agit qu'indirectement sur le foie ; l'élimination exagérée du sucre par l'urine entraînant une hypoglycémie et une hyperglycogénolyse consécutive. Il suffit de rappeler les glycosuries provoquées par la phlorizoside ou par une dose extrêmement faible de cantharidine, 1/2 milligramme.

Les poisons qui provoquent de l'hyperglycémie agissent sur le foie, soit directement, soit indirectement par le système nerveux. Dans un travail fort intéressant, Vaille (1) a montré que l'emploi de la spartéine permet de déterminer en quel point les poisons hyperglycémiants portent leur action. S'ils agissent sur les centres ou les ganglions, la spartéine en diminue ou en supprime les effets. S'ils agissent au delà des ganglions ou à la périphérie, la spartéine reste sans influence. Ainsi, pour prendre quelques exemples, la spartéine empêche l'hyperglycémie provoquée, chez les animaux normaux, par la nicotine, l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse, les sels de magnésium, la papavérine et l'apomorphine. Elle diminue l'effet hyperglycémiant de la morphine, de la codéine et de l'héroïne. Elle n'influence pas et parfois augmente l'action des sels d'ammonium, de la dionine, de la phénolphtaléine, du salicylate de sodium.

LES DIVERSES GLYCURIES. — Le glucose n'est pas le seul sucre qu'on trouve dans l'urine. En certaines circonstances, le lévulose, le lactose, le galactose, le saccharose y passent également. On peut y trouver aussi des pentoses, de l'inosite, qui est comme on sait un sucre cyclique et enfin un corps réduisant la liqueur de Fehling, l'acide homogentésique. Parmi ces corps réducteurs, le plus intéressant est l'acide glycuronique, dont l'élimination est en rapport avec les transformations que le foie fait subir à certaines substances toxiques (v. pp. 337-343).

Pour déceler l'acide glycuronique, on le précipite à l'état de sel plombique et l'on chauffe le précipité dans une solution d'acide chlorhydrique, qui le redissout, additionnée de quelques gouttes d'une solu-

(1) Charles VAILLE. Contribution à l'étude des hyperglycémies médicamenteuses ou toxiques. *Thèse de Paris*, 1937.

tion alcoolique de naphto-résorcine. Après refroidissement sous un courant d'eau, on agite avec de l'éther, qui prend une belle coloration rouge-violet. Pour faire un dosage exact, on soumet à la distillation le précipité dissous dans une solution d'acide chlorhydrique ; on recueille le furfurol qui se dégage et on le précipite au moyen de la phloroglucine. On obtient ainsi la totalité de l'acide glycuronique, mais aussi une partie des autres glucides, on apprécie donc la glycurie plutôt que la glycuronurie.

Les résultats sont intéressants (1), car la glycurie est fortement diminuée au cours des affections graves du foie. L'homme normal élimine en moyenne 0 gr. 816 en 24 heures ; dans la cirrhose atrophique, la quantité tombe à 0,300 et, à la période ultime, à 0,08 et même à 0,06.

Une objection surgit aussitôt. La diminution de la glycurie n'est-elle pas en rapport avec le régime alimentaire ? Sur des Chiens au régime du pain et de la viande, j'ai constaté que les variations des quantités d'urines et de glucides sont beaucoup plus marquées que chez l'Homme. La moyenne de 16 analyses a été de 735 centimètres cubes d'urines en 24 heures, contenant 0,141 de glucides comptés en acide glycuronique. L'inanition ne modifie que fort peu les résultats : la moyenne est de 0,112 le troisième jour du jeûne et de 0,058 le huitième. Si, à ce moment, on fait un lavage de l'organisme en injectant dans les veines 300 centimètres cubes d'eau salée, on provoque, le huitième jour, une glycurie de 0,361 et, le douzième jour, une glycurie de 0,216, chiffres supérieurs à la normale. Ces expériences démontrent que les réserves glucidiques s'épuisent lentement. Ajoutons que, si l'on soumet les animaux au régime lacté, la moyenne de la glycurie est de 0,145.

La comparaison des deux séries de dosages établit une différence profonde entre les modifications physiologiques qui troublent peu la glycurie et les modifications pathologiques qui entraînent une diminution énorme, en rapport avec l'insuffisance des cellules hépatiques.

VIII

ACTION DU FOIE SUR LES LIPIDES

Les graisses neutres introduites par l'alimentation sont dédoublées par le suc pancréatique en acides gras et glycérol. La séparation n'est que momentanée ; elle a pour effet de permettre aux molécules relativement petites qui proviennent des grosses molécules graisseuses de dif-

(1) H. Roger. Glycurie et glycuronurie. *La Presse Médicale*, 6 octobre 1926, p. 1249.

fuser dans les parois intestinales. Là une combinaison se fait qui reforme des graisses neutres dont la plus grande partie pénètre à l'état de fines gouttelettes émulsionnées dans les chylifères. Ainsi, contrairement aux autres produits de la digestion, les lipides échappent à l'action du foie. Après avoir traversé les ganglions mésentériques qui leur font subir des modifications assez mal connues, ils arrivent par le canal thoracique dans la circulation veineuse. Déversés dans la veine sous-clavière gauche, ils passent dans la veine cave supérieure pour aboutir dans le ventricule droit qui les envoie vers le poumon. Cet organe les arrête et, par une dislocation complète des molécules, leur fait perdre leurs propriétés caractéristiques. C'est du moins ce qui a lieu chez les Mammifères, car suivant la remarque de Cl. Bernard chez les Poissons, les Batraciens et les Oiseaux, le système chylifère est rudimentaire et l'absorption des graisses, qui semble d'ailleurs peu active, se fait par la veine porte (1). Cependant par les anastomoses qui relient la veine porte à la veine cave, une assez forte proportion de graisses arrive directement dans la circulation générale, comme j'ai pu le constater sur la Grenouille.

Même chez les Mammifères, le poumon est loin d'arrêter la totalité des matières grasses. Le sang artériel en contient une assez grosse quantité, qui revient au foie soit par l'artère hépatique, soit par la veine porte.

Il se fait encore, pendant la période digestive, une pénétration de graisses neutres dans le système porte ; la proportion, sans être très élevée, est appréciable. Le foie peut donc exercer une action lipopexique. Aussi, après un repas riche en graisses, en trouve-t-on une accumulation dans les cellules situées à la périphérie des lobules. Sur des Chiens nourris avec de l'huile de foie de morue, Frerichs a vu les cellules hépatiques se transformer en vésicules adipeuses.

Gilbert, Carnot et Jomier ont étudié l'arrêt des graisses en injectant dans la veine porte de l'huile émulsionnée ou du lait. Le microscope montre que des gouttelettes s'arrêtent dans les capillaires, qu'elles sont prises par les cellules endothéliales et les cellules étoilées et parviennent ensuite dans les cellules hépatiques ; puis, peu à peu, la graisse ainsi introduite diminue ; elle a disparu au bout d'une dizaine de jours.

Les recherches de Policard et Noël, faites avec des méthodes très précises, confirment les observations précédentes. Opérant sur des Souris dont on faisait varier le régime, Policard et Noël ont observé dans les cellules hépatiques, après une alimentation composée de lard gras, des accumulations de granulations graisseuses osmioréductrices, colorables par le scarlach et le sudan III (v. fig. 8, p. 175). Le dépôt graisseux est nul ou peu marqué après un régime glucidique (sucre de canne) ou protéique (blanc d'œuf cuit).

(1) Cl. Bernard. *Physiologie expérimentale appliquée à la médecine*, Paris, 1856, t. II, p. 311.

Il serait intéressant de compléter ces résultats par des analyses chimiques et de rechercher comparativement la teneur en graisses du sang de la veine porte et des veines sushépatiques. Drosdoff trouve 5,04 dans la première et 0,84 dans les secondes. En traversant le foie, 1 litre de sang perdrait 4 gr. 2 de matières grasses, ce qui paraît excessif.

Les graisses dédoublées dans l'intestin ne se recombinent pas en totalité. Une partie des acides gras s'unit à des bases pour former des savons, qui passent dans la veine porte. Le foie les arrête et cette action est d'autant plus importante que les savons sont toxiques. Munck, puis Brothier, expérimentant avec l'oléate de soude ou avec un mélange d'oléate et de palmitate, ont montré que, pour tuer un Lapin, il suffit de lui injecter, dans une veine périphérique, 0 gr. 07 de ces sels par kilogramme ; la pression s'abaisse ; les pulsations augmentent, puis diminuent d'énergie et la mort survient par arrêt respiratoire. Si l'on pratique la respiration artificielle, la dose mortelle est de 0 gr. 14 ; dans ce cas la mort est due à l'arrêt du cœur en diastole. Chez le Chien on obtient les mêmes résultats avec 0,25 ou 0,3.

Les accidents sont analogues, quand les savons sont introduits par une branche de la veine porte ; seulement, la dose nécessaire à leur production, doit être de deux fois et demie à cinq fois plus considérable. A la suite de ces injections, le sang perd pendant plusieurs heures la propriété de se coaguler ; si l'injection a été poussée par la veine porte, ce qui permet d'introduire des doses énormes, le sang peut rester incoagulable pendant 1 ou 2 jours.

Arrêtés dans le foie, les savons reconstituent des graisses neutres par union avec du glycérol provenant du glucose.

Tous ces résultats permettent de décrire, en face de la fonction glycogénique du foie, une fonction lipopexique. Il y a seulement une différence importante : c'est que la totalité des glucides provenant de l'intestin passent par le foie, tandis qu'une partie seulement des graisses est amenée à la glande.

En soumettant le foie à l'action d'une presse hydraulique, Magnus a obtenu un suc capable de dédoubler les graisses neutres. L'action est due à un ferment qu'on peut précipiter par l'acétate d'uranium, et qui est peut-être liée à l'action du pancréas, car chez les animaux auxquels on a extirpé cette glande le ferment est moins énergique.

La lipase que contient le sérum sanguin est fournie par le foie. Fiessinger et Gajdos ont constaté que le sang se charge de lipase quand il traverse un foie préparé pour la circulation artificielle. Réciproquement, la lipase sanguine diminue, parallèlement à la lipase hépatique, au cours de l'intoxication phosphorée ou des maladies humaines comme la cirrhose ou l'ictère grave.

Ce qui n'est pas moins intéressant c'est que l'injection de lipase hépatique dans le foie augmente la résistance des animaux à l'action toxique du phosphore. De ce résultat expérimental, Fiessinger a tiré une application thérapeutique : il a montré les bons effets des injections de lipase hépatique dans le traitement des cirrhoses.

La graisse emmagasinée dans le foie semble mobilisée suivant les besoins de l'organisme, par exemple en cas de jeûne ou dans la lutte contre le refroidissement.

Pendant la grossesse et la lactation, on observe des accumulations qui serviront à la formation des graisses contenues dans le lait. Chez les Poissons et chez les animaux hibernants, le foie accumule des matières grasses qui assureront la nutrition pendant l'hiver.

A la fin de la gestation, le foie du fœtus est chargé de graisse et de glycogène. On admet que ces substances sont utilisées pendant les premiers jours de la vie extra-utérine, au moment où cesse l'alimentation par le placenta et où l'alimentation par le tube digestif n'est pas encore bien établie.

Ce ne sont pas seulement les aliments gras qui sont capables d'augmenter la teneur du foie en matières grasses. Chez les volailles soumises à l'engraissement, la quantité de graisse qui se dépose dans le foie est bien supérieure à la quantité ingérée. D'après Boussingault, une Oie forme par jour 17 grammes de graisse avec des aliments autres que la graisse. Les recherches de Persoz, Schultz, Soxhlet, Munk, Voit, conduisent à la même conclusion. Chez des Chiens nourris avec des féculents, Cl. Bernard trouva de grandes quantités de graisse dans le foie, tandis qu'il n'en décelait que de faibles proportions chez les animaux soumis au régime azoté.

Malgré leur concordance, tous ces faits ne peuvent être acceptés sans réserve et leur étude mériterait d'être complètement reprise. D'après Terroine et Jeanne Weill, le tissu conjonctif et les muscles seraient spécialement chargés d'accumuler les graisses. Même dans l'engraissement des volailles le foie s'infiltre moins que le tissu musculaire. Quand on donne aux animaux des graisses étrangères à leur organisme, celles-ci s'accumulent dans le tissu conjonctif ; la constitution de ce tissu peut changer, par suite du dépôt des matières alibiles ; la constitution du foie reste invariable. Les graisses qui s'y trouvent sont des éléments constitutifs de la cellule.

Faisant comparativement des dosages de graisses dans le foie et les muscles de Chiens placés dans les conditions les plus diverses, Terroine et Weill observent de nombreuses variations dans les muscles tandis que les chiffres fournis par l'analyse du foie sont à peu près constants.

Voici, en effet, quelques dosages, dont les chiffres sont rapportés à 100 grammes de tissu sec :

	Foie	*Muscles*
Animaux normaux	10,5	13,8
3 à 26 jours de jeûne.	11	14,3
3 à 18 heures après un repas gras. . .	11,1	13
Animaux suralimentés.	13,4	25

Si le foie ne doit plus être considéré comme un organe servant exclu-

sivement au dépôt des lipides, il n'en joue pas moins un rôle très important dans le métabolisme de ces matières.

Dans un grand nombre de conditions physiologiques et pathologiques, de la graisse est mise en circulation et amenée des tissus vers le foie. Dans le jeûne aussi bien que dans certaines intoxications, l'intoxication phosphorée par exemple, dans certaines auto-intoxications et dans le diabète, les lipides sont mobilisés et se trouvent en excès dans le sang. On est ainsi conduit à rechercher quelles modifications le foie leur fait subir.

La lipodiérèse. — Les recherches que nous avons faites avec Léon Binet ont appelé l'attention sur le pouvoir que possèdent le sang et les tissus de détruire complètement les matières grasses, c'est-à-dire de leur faire perdre leurs caractères spécifiques.

La *lipodiérèse* est, comme la glycodiérèse, un processus général ; tous les organes et tissus y prennent part. C'est ce qu'on peut démontrer en prélevant les différents organes d'un Chien sacrifié 4 heures après un repas riche en matières grasses. Une partie des organes est immédiatement stérilisée ; une autre est conservée 18 heures à 38° après adjonction d'eau chargée de fluorure de sodium pour éviter la putréfaction. Dans les échantillons ainsi conservés on trouve constamment une diminution des lipides. Voici quelques chiffres qui donnent des moyennes assez exactes (les chiffres sont rapportés à 100 grammes de tissu frais).

	Quantité de lipides			*Perte p. 100 de lipides*
	initiale	*finale*	*perte*	
Foie	2,51	1,46	1,05	41
Poumon.	2,21	1,33	0,88	39
Gangl. mésentériques . .	12,39	8,3	4,09	34
Pancréas	5,71	3,9	1,81	31
Rein.	2	1,38	0,62	31
Rate.	4,43	3,68	0,75	17
Muscles.	2,48	2,18	0,3	12
Cerveau.	7,14	6,50	0,64	9

Le foie, comme d'ailleurs le poumon, agit au moyen d'un ferment soluble, *ferment lipodiérétique* ou *lipodiérase*. Pour le préparer on pratique un extrait glycériné, qu'on dilue ensuite avec de l'eau ; on filtre et, dans le liquide ainsi obtenu, on verse successivement du chlorure de calcium et du phosphate de soude. Le précipité qui se forme entraîne le ferment, dont on démontre l'action en le faisant agir sur de l'huile d'olive ou sur une graisse animale. En opérant, par exemple, avec de la graisse de Veau nous avons vu la quantité qui était primitivement de 0,751 tomber en 20 heures à 0,516, subissant ainsi une perte de 31 o/o.

Nous avons eu l'occasion de vérifier sur l'Homme les résultats que

nous avions obtenus sur le Chien. Nous avons prélevé sur le cadavre d'un supplicié, 4 heures après l'exécution, un morceau de foie et un morceau de poumon. Les dosages que nous avons faits, avec L. Binet, nous ont donné les chiffres suivants, qui sont rapportés à 100 grammes de tissus frais.

	Dosage immédiat	*Dosage* après 18 h.	*Perte*	*Perte p. 100*
	—	—	—	—
Foie	3,1	2,15	0,95	30,6
Poumon	2,23	2	0,23	10,3

Des deux organes nous avons pu extraire une lipodiérase active. Celle du foie a été mise en contact avec de l'huile d'olive : la quantité de graisse est tombée de 0,67 à 0,54, subissant ainsi une perte de 0,13, soit 19,4 0/0.

Le rôle du foie dans la combustion des lipides ressort encore des intéressantes expériences de G. Schaeffer et A. Pollack (1). Une injection d'adrénaline provoque une mobilisation des graisses contenues dans le tissu adipeux ; leur transport, probablement sous forme d'esters cholestéroliques (Cahn et Houget) ; leur arrêt dans le foie ; leur combustion dans cette glande, entraînant une chute de la lipémie, c'est-à-dire de la teneur du sang en acides gras et en cholestérol.

Voici les chiffres trouvés par A. Pollack sur des Lapins de la race pure Hermeline, les uns servant de témoins, les autres ayant reçu sous la peau 2 milligrammes d'adrénaline et étant sacrifiés 2 heures ou 2 h. 30 plus tard, quand leurs échanges, mesurés en circuit fermé, étaient notablement augmentés. Les chiffres sont rapportés à 100 grammes de tissu frais :

	Acides gras totaux	*Cholesterol*	*Phosphore lipidique*	*Rapport* $\frac{\textit{Cholestérol} \times 100}{\textit{ac. gras}}$
	—	—	—	—
Lapins témoins	9,61	0,443	0,224	4,5
Lapins injectés d'adrénaline.	10,62	0,728	0,201	6,5
Augmentation p. 100 due à l'adrénaline	+ 10,5	+ 64,3	— 10	— 44

La β-oxydation. — L'action lipodiérétique du foie est liée à des oxydations, qui semblent se produire sous l'influence des glucides, glucose et glycogène. Les travaux de Knoop ont établi que les transformations sont liées à une β-oxydation unilatérale. Rappelons qu'on désigne par la lettre grecque α le maillon qui est placé à côté du carboxyle

(1) A. Pollack. Arrêt des glycérides et du cholestérol par le foie, contemporain des chutes de lipémie, dues aux injections d'adrénaline. *Soc. de Biologie*, 1938, t. CXXVIII, pp. 75-78. — Cf. G. Schaeffer et Pollack. *Ibid.*, t. CXXVII, p. 1295.

terminal ou initial ; β le chaînon contigu à celui-ci. Une première oxydation donnera naissance à un acide alcool :

$$R - \overset{\beta}{C}H^2 - \overset{\alpha}{C}H^2 - COOH + O = R - \overset{\beta}{C}HOH - \overset{\alpha}{C}H^2 - COOH$$

Une nouvelle oxydation intervenant, il se produira un acide β-cétonique :

$$R - \overset{\beta}{C}HOH - \overset{\alpha}{C}H^2 - COOH + O = R - \overset{\beta}{C}O - \overset{\alpha}{C}H^2 - COOH + H^2O.$$

Puis les deux derniers maillons se détachent, et la chaîne se trouve amputée de deux carbones.

Envisageons d'abord les acides gras saturés, ayant un nombre pair de carbones. Ce sont d'ailleurs les plus abondants, et les seuls dans les longues séries, celles en C^{18} et C^{16}, acides stéarique et palmitique. La décarboxylation se fait suivant le schéma suivant :

$$CH^3 - (CH^2)^{2n} - COOH \longrightarrow$$
$$CH^3 - (CH^2)^{2n-2} - COOH \longrightarrow$$
$$CH^3 - (CH^2)^{2n-4} - COOH \longrightarrow, \text{etc}$$

Ainsi les acides en C^{18} ou C^{16} donnent successivement des acides en C^{14}, C^{12}, C^{10} jusqu'au terme C^4 acide butyrique. Celui-ci subit à son tour une β-oxydation pour donner naissance à de l'acide β-hydroxybutyrique (acide alcool), à de l'acide acétylacétique (acide cétone) et, finalement, à de l'acétone :

$$CH^3 - \overset{\beta}{C}H^2 - \overset{\alpha}{C}H^2 - COOH + O \longrightarrow$$

Acide butyrique

$$CH^3 - \overset{\beta}{C}HOH - CH^2 - COOH \longrightarrow + O \longrightarrow H^2O +$$

Ac. β-hydroxybutyrique

$$CH^3 - CO - CH^2 - COOH \longrightarrow$$

Ac. acétylacétique

$$CH^3 - CO - CH^3 + CO^2$$

Diméthylcétone
(acétone ordinaire)

L'acide acétylacétique est le terme ultime des transformations produites dans le foie. L'acétone qui en dérive prend naissance dans d'autres organes et peut s'y dissocier en ses composants CO^2 et H^2O.

Ainsi la β-oxydation des acides gras à nombre pair de carbones aboutit à la formation d'acide hydroxybutyrique, d'acide acétylacétique et d'acétone, les trois corps englobés sous le nom de corps cétoniques (ce qui n'est pas exact pour l'acide hydroxybutyrique qui est un acide-alcool). Si les corps ainsi formés ne sont pas rapidement détruits, un état morbide se développe, bien connu sous le nom d'acétonémie :

c'est le résultat d'un défaut des transformations ultimes qui doivent faire disparaître les corps cétoniques, combinaisons normales, mais transitoires.

Les acides gras ayant un nombre impair de carbones subissent eux aussi une β-oxydation ; mais la théorie, confirmée par l'expérience, démontre que les dégradations ne peuvent aboutir à l'acide butyrique en C^4 : elles aboutissent à un acide en C^3, c'est-à-dire à l'acide propionique : $CH^3 — CH^2 — COOH$. C'est ce qu'on peut représenter par le schéma suivant :

$$CH^3 — (CH^2)^{2n+1} — COOH \longrightarrow$$
$$CH^3 — (CH^2)^{2n-1} — COOH \longrightarrow$$
$$CH^3 — (CH^2)^{2n-3} — COOH \longrightarrow \ldots$$
$$CH^3 — (CH^2)^{2-1} — COOH$$

L'acide propionique ainsi formé subit une α-oxydation pour donner de l'acide lactique, de l'acide pyruvique et finalement du glucose et du glycogène :

$$\underset{\text{Ac. propionique}}{CH^3 — CH^2 — COOH} + O \longrightarrow$$

$$\underset{\substack{\text{Ac. lactique}\\\text{(acide alcool)}}}{CH^3 — CHOH — COOH} \rightarrow + O \longrightarrow$$

$$\underset{\substack{\text{Ac. pyruvique}\\\text{(acide cétone)}}}{CH^3 — CO — COOH} + H^2O$$

et

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{3CH^3 — CO — COOH} + 3O \longrightarrow \underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} + 3CO^2$$

Pour édifier sur une base solide sa théorie de la β-oxydation, Knoop eut l'idée de bloquer par un noyau aromatique l'extrémité de la chaîne opposée au carboxyle. La chaîne aliphatique, protégée d'un côté, s'ampute de l'autre, perdant chaque fois deux maillons pour aboutir finalement, suivant qu'elle contient un nombre impair ou un nombre pair d'atomes de carbone, à l'acide benzoïque ou à l'acide phénylacétique. Ceux-ci, après s'être unis à du glycocolle, s'éliminèrent à l'état d'acide hippurique ou d'acide phénacéturique.

Voici deux exemples de ces transformations :

$$\underset{\text{Acide phénylvalérianique}}{C^6H^5 — CH^2 — CH^2 — \overset{\beta}{CH^2} — \overset{\alpha}{CH^2} — COOH} + 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O$$

$$+ \underset{\text{Acide phenylpropionique}}{C^6H^5 — \overset{\beta}{CH^2} — \overset{\alpha}{CH^2} — COOH} \longrightarrow + 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O$$

$$+ \underset{\text{Acide benzoïque}}{C^6H^5 — COOH} \longrightarrow + \underset{\text{Glycocolle}}{CH^2 — NH^2 — COOH} \longrightarrow H^2O$$

$$+ \underset{\text{Acide hippurique}}{C^6H^5 — CO — NH — CH^2 — COOH}$$

et

$$\underset{\text{Acide phénylbutyrique}}{C^6H^5 - CH^2 - \overset{\beta}{CH^2} \quad \overset{\alpha}{CH^2} \quad COOH} + 6O \rightarrow 2CO^2 + 2H^2O$$

$$+ \underset{\text{Acide phénylacétique}}{C^6H^5 - CH^2 - COOH} \rightarrow + \underset{\text{Glycocolle}}{CH^2 - NH^2 \quad COOH} \rightarrow H^2O$$

$$+ \underset{\text{Acide phénacéturique}}{C^6H^5 - CH^2 - CO - NH - CH^2 - COOH}$$

Le résultat avait une grande importance, car il ruinait l'objection des chimistes qui pensaient que les oxydations portaient toujours sur le maillon α.

Une démonstration directe a été donnée par Embden et ses collaborateurs, qui ont eu recours à la perfusion intrahépatique et ont constaté ainsi la transformation de l'acide β-hydroxybutyrique en acide acétylacétique. Ils firent voir ensuite que les acides gras à nombre pair d'atomes de carbone sont cétogènes, que ceux à nombre impair ne le sont pas. Wakeman et Dakin confirmèrent ces faits en utilisant de la purée de foie et montrèrent que les transformations successives sont sous la dépendance de ferments : oxybutyrase, carboxylase. La transformation est réversible, soit que le même ferment agisse dans les deux sens, soit qu'intervienne une cétoréductase (Friedmann et Masse).

Quartel et Wheatley ont constaté, par la méthode des perfusions intrahépatiques, que les acides gras à chaînons pairs donnent finalement de l'acide acétylacétique et laissent en même temps dégager une certaine quantité d'anhydride carbonique.

Dégradation intrahépatique des acides gras. — La réalité de la β-oxydation semble établie sur des bases inébranlables, mais d'autres dégradations peuvent se produire. L'oxydation en γ et même en δ, pour être plus rare, semble réelle. C'est ainsi que l'acide butyrique peut se transformer en acide succinique :

$$\underset{\text{Ac. butyrique}}{\overset{\gamma}{CH^3} - \overset{\beta}{CH^2} - \overset{\alpha}{CH^2} - COOH} + 3O \rightarrow \underset{\text{Ac. succinique}}{COOH - CH^2 - CH^2 - COOH} + H^2O$$

Le résultat est d'autant plus intéressant que l'acide succinique remplit un rôle biologique important, dont témoigne l'abondance du ferment qui l'oxyde, la succinoxydase.

Des critiques sérieuses ayant été faites au principe même des γ et δ-oxydations, nous n'insisterons pas sur ces faits, et nous allons exposer un nouveau mode d'oxydation, à la découverte duquel Verkade est arrivé par une voie détournée.

Partant de ce principe que les acides gras à nombre pair de carbones sont les seuls qui donnent des corps cétoniques, il semble indiqué de substituer, dans l'alimentation du diabétique, aux graisses ordinaires, des graisses synthétiques renfermant des acides gras à nombre impair

de carbones. Ceux-ci auraient même l'avantage de donner naissance à du glycogène. On utilisa ainsi des préparations mises dans le commerce sous les noms de Intarvin et de Diafett. Les résultats furent mauvais et la méthode semble abandonnée, mais la question a été reprise par Verkade, qui est arrivé à des résultats fort intéressants (1). Les recherches ont été faites avec de la triundécyline, qu'on peut facilement préparer à l'état de pureté. Administrée à des sujets sains, la triundécyline donne de l'acide undécanoïque, dont une partie est éliminée à l'état d'acide undécanedioïque par oxydation jusqu'au stade carboxylique du groupement méthylique terminal. C'est le processus que l'auteur désigne sous le nom d'ω-oxydation :

$$\overset{\omega}{CH^3} - (CH^2)^9 - COOH + 3O \longrightarrow COOH - (CH^2)^9 - COOH + H^2O$$

Ac. undécanoïque — Ac. undécanedioïque

Ce résultat comporte une certaine généralisation. Administrant de la tricarpine (C^{10}) et de la triundécyline (C^{11}), Verkade obtient des acides dioïques, subérique (C^8) et adipique (C^6) dans le premier cas, azélaïque (C^9) et pimélique (C^7) dans le second. Donnant alors à des Chiens des acides dioïques, sébacique (C^{10}) et undécanedioïque (C^{11}), il obtient les mêmes produits. Ainsi les acides dioïques normaux et saturés subissent une β-oxydation bilatérale.

Si l'on prend pour point de départ l'acide hexadécanedioïque (C^{16}), on obtient des diacides en C^{10}, en C^8 et en C^6, on peut donc admettre, même pour les acides à longue chaîne, une ω-oxydation et une β-oxydation bilatérale.

Voici le schéma qui résume ce double processus :

$$CH^3 - (CH^2)^n - COOH \xrightarrow{+\ \omega 3O} HOOC - (CH^2)^n - COOH \quad (\downarrow H^2O)$$

$$\downarrow + \beta 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O \qquad\qquad \downarrow + \beta 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O$$

$$CH^3 - (CH^2)^{n-2} - COOH \xrightarrow{+\ \omega 3O} HOOC - (CH^2)^{n-2} - COOH \quad (\downarrow H^2O)$$

$$\downarrow + \beta 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O \qquad\qquad \downarrow + \beta 6O \longrightarrow 2CO^2 + 2H^2O$$

$$CH^3 - (CH^2)^{n-4} - COOH \xrightarrow{+\ \omega 3O} HOOC - (CH^2)^{n-4} - COOH \quad (\downarrow H^2O)$$

$$\downarrow + \beta 6O \qquad\qquad \downarrow + \beta 6O$$

$$\text{etc.} \xrightarrow{+\ \omega 3O} \text{etc.}$$

(1) P. E. Verkade. Recherches récentes sur le métabolisme des graisses. *Soc. de Chimie biologique*, 1936, pp. 989-1013.

S'il existe véritablement une ω-oxydation, suivie d'une β-oxydation, on comprend facilement comment les acides gras finissent par donner naissance à de l'acide succinique :

$$HOOC — CH^2 — CH^2 — COOH.$$

Voilà une nouvelle liaison entre les lipides et les glucides. On saisit ainsi le rôle de la succinodéhydrogénase, qui transforme l'acide succinique en acide fumarique, réaction extrêmement importante et réversible, qui est le premier exemple connu d'un transfert d'hydrogène sur un accepteur.

$$\underset{\text{Ac. succinique}}{COOH — CH^2 — CH^2 — COOH} \rightleftarrows \underset{\text{Ac. fumarique}}{COOH — CH = CH — COOH} + H^2$$

C'est ici qu'intervient un ferment, la *fumarase*, bien étudiée par Jacobson, Tapadinhas et Pereira qui transforme l'acide fumarique en acide malique. La réaction étant réversible peut s'écrire :

$$\underset{\text{Ac. fumarique}}{COOH — CH = CH — COOH} + H^2O \rightleftarrows \underset{\text{Ac. malique}}{COOH — CHOH — CH^2 — COOH}$$

L'acide malique donne finalement du glucose et du glycogène en passant par l'acide oxalacétique $COOH — CO — CH^2 — COOH$ et par l'acide pyruvique $CH^3 — CO — COOH$.

Dakin, opérant en dehors de l'organisme, montra que l'oxydation par les peroxydes, et spécialement H^2O^2, agissant à 37°, sur de l'acide butyrique, donne naissance à de l'acide acétylacétique, sans formation d'acide β-hydroxybutyrique, et à de l'acétone.

Il donna ensuite une démonstration analogue pour l'acide stéarique : production d'un acide β-cétonique et secondairement d'une cétone, renfermant un carbone de moins que le corps initial :

$$\underset{\text{Acide stéarique}}{CH^3 — (CH^2)^{14} — \overset{\beta}{C}H^2 — \overset{\alpha}{C}H^2 — COOH}$$
$$\downarrow$$
$$CH^3 — (CH^2)^{14} — CO — CH^2 — COOH$$
$$\downarrow$$
$$CH^3 — (CH^2)^{14} — CO — CH^3$$

Dégradation intrahépatique des acides gras non saturés. — Les recherches de Leathes et Meyer-Wedell, Raper, Hartley sur la déshydrogénation des acides gras dans le foie, ont conduit à une hypothèse intéressante. Il se produirait par déshydrogénation, une double liaison :

$$(CH^2 — CH^2) \rightarrow (CH = CH) + H^2$$

C'est ainsi que, d'après Hartley, l'acide stéarique se transformerait en acide octadécène-12-oïque, qui se scinderait ensuite en acide duodécanedioïque et acide caprylique :

$CH^3 - (CH^2)^{16} - COOH$
Ac. stéarique

$CH^3 - (CH^2)^6 - CH$ ⋮ $CH - (CH^2)^{10} - COOH$
Ac. octodécène ⋮ 12-oïque

$CH^3 - (CH^2)^6 - COOH$ $COOH - (CH^2)^{10} - COOH$
Ac. caprylique Ac. duodécanedioïque

Mais le résultat a été contredit et la conception reste à l'état de simple hypothèse.

Cependant, un intérêt considérable s'attache à l'étude des acides gras à double liaison, dont le plus connu est l'acide oléique. Ces acides se trouvent, en grande quantité, dans l'alimentation et semblent remplir un rôle fort utile.

La double liaison est le point faible de la chaîne carbonée : c'est là qu'une rupture peut facilement se faire. Plus un acide gras a de doubles liaisons, plus il est fragile.

Quatre acides, à une ou plusieurs doubles liaisons, ont été trouvés dans le foie. Trois d'entre eux se rattachent à l'acide stéarique. En voici la liste. Nous indiquons leur indice d'iode qui permet, comme on sait, de mesurer la proportion des doubles liaisons :

Noms	*Série*	*Formule*	*Doubles liaisons*	*Indice d'iode*
Ac. oléique . . .	$C^nH^{2n-2}O^2$	$C^{18}H^{34}O^2$	1	90,07
Ac. linoléique. . .	$C^nH^{2n-4}O^2$	$C^{18}H^{32}O^2$	2	181,42
Ac. linoléinique . .	$C^nH^{2n-6}O^2$	$C^{18}H^{30}O^2$	3	274,10
Ac. arachidonique .	$C^nH^{2n-8}O^2$	$C^{20}H^{32}O^2$	4	367,7

L'acide arachidonique a été trouvé par Hartley dans le foie du Porc. Il résulte encore des travaux de Hartley que le foie du Porc renferme un acide oléique spécial. Celui du tissu adipeux a sa double liaison au milieu de la chaîne entre le neuvième et le dixième carbone ; celui du foie entre le sixième et le septième, mais ce dernier fait n'ayant pas été confirmé, nous le laisserons de côté.

On connaît fort mal les transformations que subissent les acides gras non saturés. L'attention des chimistes s'est portée sur le plus répandu, l'acide oléique. Des oxydations ont été faites, en dehors de l'organisme, et les résultats ont varié suivant l'oxydant utilisé et la température à laquelle on l'a fait agir. On peut admettre qu'une oxydation se produit sur les deux carbones unis par une double liaison et donne naissance à un acide dioxystéarique, dont chaque moitié subit une série de transformations. Le tableau suivant en indique quelques-unes :

$$CH^3 - (CH^2)^7 - CH = CH - (CH^2)^7 - COOH$$
Acide oléique
↓
$$CH^3 - (CH^2)^7 - CHOH - CHOH - (CH^2)^7 - COOH$$
Acide déhydroxystéarique
↙ ↘
$$CH^3 - (CH^2)^7 - COOH \qquad CH^3 - (CH^2)^6 - COOH$$
Acide nonoïque — Acide caprylique
↓ ↓
$$COOH - (CH^2)^7 - COOH \qquad COOH - (CH^2)^6 - COOH$$
Acide azélaïque — Acide subérique

A ces produits, il faut ajouter de l'acide oxalique, qui peut dériver de l'acide subérique. On a prétendu aussi que l'acide azélaïque pouvait donner naissance à de l'acide butyrique en passant par le stade caprylique :

$$COOH - (CH^2)^7 - COOH \rightarrow$$
Acide azélaïque
$$CH^3 - (CH^2)^6 - COOH + CO^2 \rightarrow + 2O \rightarrow$$
Acide caprylique
$$2CH^3 - (CH^2)^2 - COOH$$
Acide butyrique

Cette réaction permet d'étendre à l'acide oléique la loi sur la formation de l'acide butyrique et consécutivement des corps cétoniques, aux dépens des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone.

Lorsqu'en dehors de l'organisme, on oxyde l'acide oléique en présence d'un peu de sulfate de cuivre, on obtient des corps différents, parmi lesquels l'acide 4-céto-7-hydroxycaprylique, et, en petite quantité, l'acide succinique. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que le foie renferme une assez forte proportion de cuivre.

Les transformations des autres acides gras non saturés sont assez mal connues. Nous donnons, à titre documentaire, un schéma accepté par quelques classiques :

Acide linoléique :

$CH^3 - (CH^2)^4 - CH$	$CH - CH^2 - CH$	$CH - (CH^2)^7 - COOH$
↓	↓	↓
$COOH - (CH^2)^4 - COOH$	$COOH - CH^2 - COOH$	$COOH - (CH^2)^7 - COOH$
Ac. adipique	Ac. malonique	Ac. azélaïque

Acide linoléinique :

$CH^3 - CH^2 - CH$	$CH - CH^2 - CH$	$CH - CH^2 - CH$	$CH - (CH^2)^7 - COOH$
↓	↓	↓	↓
$CH^3 \; CH^2 \; COOH$	$COOH \; CH^2 \; COOH$	$COOH \; CH^2 \; COOH$	$COOH \; (CH^2)^7 \; COOH$
Ac. propionique	Ac. malonique	Ac. malonique	Ac. azélaïque

LES PHOSPHATIDES HÉPATIQUES. — Un autre élément semble indispensable aux transformations des lipides intrahépatiques, c'est l'acide

phosphorique. On peut faire un rapprochement intéressant entre ce qui se passe pour les lipides et ce qui se passe pour les glucides. Nous avons montré le rôle de l'acide phosphorique qui contracte avec les glucides des combinaisons intermédiaires, permettant leur utilisation. Nous retrouvons ici un processus analogue, bien mis en évidence par les travaux de Leathes.

Les phosphatides hépatiques les mieux connues rentrent dans le groupe des lécithines. Formant un chaînon indispensable à la combustion des lipides, ces corps constituent, suivant l'expression de Lœw, des machines à brûler les graisses. Il est donc intéressant d'établir tout d'abord la proportion du phosphore lipidique et son rapport au phosphore total. Voici les chiffres donnés par Marguerite Hinglais.

	Eau	*Phosphore total*	*Phosphore lipidique*	*Rapport* $\frac{\textit{Ph. lipid.}}{\textit{P. total}} \times 100$
	—	—	—	
Cheval	68,8	0,316	0,148	46,8
Porc	70	0,360	0,174	48,3
Bœuf.	57	0,432	0,217	48,5
Lapin.	71,4	0,362	0,172	47,5
Coq	72	0,280	0,128	45,2
Grenouille . . .	75	0,250	0,062	29,7

On peut facilement constater que les chiffres sont assez variables, mais le rapport entre le phosphore lipidique et le phosphore total est assez constant, au moins chez les homœothermes. Les chiffres trouvés sur la Grenouille sont différents, ce qui tient évidemment à la faible production de chaleur par cet animal.

La proportion de phosphore lipidique augmente dans maintes circonstances : c'est ce qui se produit après un repas riche en graisses, car un excès de lipides arrive au foie et doit être détruit. Quand la température organique d'un homœotherme s'abaisse, une combustion plus intense de graisse se produit et la proportion de phosphore lipidique diminue; mais si l'hypothermie persiste, une réaction survient, et le phosphore lipidique augmente. Cette régulation thermique par la combustion des graisses semble se produire exclusivement dans le foie et le poumon. Comme corollaire à ces résultats, nous signalerons que dans les cas d'hyperthermie, le phosphore lipidique peut diminuer.

C'est le foie qui assure la combinaison des acides gras avec le phosphore et l'azote, combinaisons se faisant le plus souvent avec des acides gras non saturés. La réaction se fait en deux temps : destruction, estérification. Ainsi s'explique le parallélisme entre la teneur du foie en phosphatides et l'indice d'iode.

Au cours de recherches fort intéressantes, Levene a retiré du foie huit lécithines, toutes constituées sur le même modèle : un acide glycérophosphorique uni à deux acides gras et à une base. Des acides gras qu'on a pu isoler, deux appartiennent à la série saturée. Ce sont les acides palmitique et stéarique ; les autres à des séries non saturées,

acides oléique, linoléique, linoléinique, arachidonique (1). Les oleyl-lécithines sont les plus abondantes.

De même que dans l'évolution des glucides, le pancréas semble intervenir dans l'évolution des lipides intrahépatiques. Les expériences de Minkowski, Lombroso et Mirabile, Fischer, Macleod, Mauriac, Aubertin, démontrent que le foie s'infiltre de graisse après extirpation du pancréas et même, comme l'ont établi Aubertin, Lacoste et Castagnou, après ligature des canaux pancréatiques. Si, au contraire, comme l'a fait G. Lœwy, on dévie la sécrétion pancréatique dans l'uretère droit, la dégénérescence ne se produit plus, car la sécrétion interne reste normale. Ce résultat vient à l'appui de la théorie qui fait jouer un rôle à la sécrétion interne du pancréas.

Infiltration et dégénérescence graisseuses. — Les travaux que nous venons d'exposer ont modifié nos conceptions sur la stéatose. Jusque dans ces derniers temps, il était classique d'admettre que l'accumulation des graisses dans les cellules hépatiques relevait tantôt d'une infiltration, tantôt d'une dégénérescence ; dans le premier cas, il y avait obésité cellulaire et la graisse était censée prendre la place de l'eau ; dans le second, il y avait transformation des protéines protoplasmiques et la graisse remplaçait l'albumine. Voilà la conclusion à laquelle conduisaient les analyses de Perls. C'est dans l'intoxication phosphorée et, à un degré moindre, dans l'intoxication arsenicale qu'on observerait le mieux la dégénérescence.

Les expériences très simples et très précises de Kraus et Sommer conduisent à des conclusions bien différentes. Des Souris sont divisées en deux lots ; les unes servent de témoins, les autres sont empoisonnées par le phosphore. En dosant la graisse contenue dans le foie, on trouve de 5,1 à 11,8 chez les premières et de 7,4 à 37,4 o/o chez les secondes. Mais, si on dose la graisse contenue dans la totalité du corps, on trouve 13,8 à 29,3 o/o chez les animaux normaux et seulement 4,13 à 7,2 chez les intoxiqués. Il y a donc diminution de la graisse. Celle-ci est mise en circulation et est en partie arrêtée par certains organes et spécialement par le foie. On s'explique ainsi la surcharge graisseuse du sang observée dans les intoxications et les infections stéatosantes et l'on comprend pourquoi la stéatose débute par les parties périphériques des lobules hépatiques.

En faveur de la même conception, on peut citer les expériences de Rosenfeld et Filiger, montrant que, chez les animaux dont les réserves sont épuisées par un long jeûne, la stéatose ne peut plus se produire. Réciproquement, un Chien qui aura ingéré de grandes quantités de graisse de mouton, s'il est empoisonné par le phosphore, accumulera

(1) P. A. Levene and Ida Rolf. Bromolecithin of the liver and egg yolk. *The Journal of biolog. Chemistry*, 1926, t. LXVII, pp. 659-667.

dans son foie des graisses ayant le caractère de celles qu'il a mangées et mises en réserve.

En s'appuyant sur toute une série de faits qu'il serait trop long de rapporter, Rosenfeld conclut que la dégénérescence graisseuse n'existe pas, que la transformation de l'albumine ou du sucre en graisse ne peut être démontrée ni sur l'animal vivant, ni sur les organes abandonnés à l'autolyse. Il suppose que le foie, dont les réserves glycogéniques sont épuisées, essaye de reconstituer avec des lipides les glucides dont il a besoin. Si la cellule hépatique a conservé une vitalité suffisante, une partie des lipides est utilisée et se transforme en glycogène ; si le processus morbide est plus violent, cette transformation devient impossible et la graisse infiltre le tissu. C'est le lieu de rappeler l'intéressante expérience de Shibata sur les Souris empoisonnées par le phosphore : quand on les laisse à jeun, le foie s'infiltre de graisse ; quand on leur donne des glucides, une grande quantité de lipides est brûlée « au feu des hydrates de carbone » et la stéatose est évitée. Si l'altération hépatique est plus profonde, la combustion ne peut avoir lieu, car la combinaison phosphorée ne peut plus se produire. C'est ainsi que les dosages de Buding établissent que, dans l'intoxication chloroformique, les lipides sont très abondants, l'augmentation pouvant atteindre 80 o/o ; mais le rapport des lipides phosphorés aux lipides totaux est diminué : il peut tomber à 60 o/o de la valeur normale.

Cadrant avec ces résultats, nous pouvons citer les recherches de Hartley et Mavrocordato sur la diminution de l'indice d'iode au cours des affections provoquant la stéatose du foie : du chiffre normal 116,8, l'indice d'iode tombe au-dessous de 100, à 80 et même à 60.

Nous voici bien loin des théories jusqu'ici classiques. La stéatose hépatique nous apparaît comme une surcharge de graisses qui proviennent des différentes parties de l'organisme, mais qui, par suite du trouble survenu dans la fonction glycogénique, ne subissent plus les transformations normales et s'accumulent dans le tissu. La fonction lipodiérétique est dominée par la fonction glycogénique.

La choline semble capable d'empêcher la surcharge graisseuse du foie. Si l'on donne à des Rats un régime alimentaire contenant une très forte proportion de graisses, le foie contient, au bout de 2 semaines, 40 o/o de lipides. Si on leur fait prendre en même temps, 7 milligrammes de choline par jour, la stéatose ne se produit plus. Best (1), à qui nous devons ce résultat, admet que la choline favorise le transport des lipides hépatiques, sous forme de phospho-amino lipides, vers les tissus et spécialement le tissu musculaire, où ils sont brûlés.

Les faits que nous avons exposés permettent de conclure que la cellule hépatique exerce sur les lipides les actions suivantes : arrêt des lipides, dédoublement et synthèse des graisses neutres ; lipodiérèse ;

(1) C. H. Best and J. H. Ridout. The effects of cholesterol and choline on liver fat. *J. of Physiology*, 1936, t. LXXXVI, pp. 343-352.

synthèse des phosphatides ; formation et destruction des esters cholestéroliques ; élimination du cholestérol par la bile. Ajoutons que Reichert a pu constater, par la méthode des circulations artificielles à travers le foie, la transformation de la trioléine en lécithine et en cholestérol.

Les relations qui existent entre la glycogénèse hépatique et le fonctionnement du pancréas se retrouvent dans l'évolution des lipides. L'insuline sert à la fixation par le foie des graisses provenant des tissus et de la digestion. La régulation hormonale de la lipémie est parallèle à la régulation de la glycémie. Kaplan et Chaikoff ont constaté que, chez les Chiens dépancréatés et bien nourris, les lipides s'accumulent dans le foie qui en renferme 35 fois plus que normalement. Le cholestérol est de 3 à 6 fois plus abondant ; une grande quantité de cholestérol estérifié, jusqu'à 20 fois la quantité normale, infiltre le foie. Aussi l'organe surchargé de lipides et d'eau, augmente-t-il de volume. Si on intervient alors et si on a recours aux injections d'insuline, la graisse du foie diminue et ne dépasse la normale que de 5 ou 6 et même 2 o/o.

Comme les glucides, les lipides sont soumis au contrôle du système nerveux. Il existe un centre hypothalamique qui règle la lipémie et qui se trouve à proximité des centres régulateurs de la glycémie et de la thermogénèse. Comme eux, il est placée sous l'influence des hormones hypophysaires. Une injection d'extrait d'hypophyse dans cette région du troisième ventricule provoque l'hypolipémie et une accumulation de graisse dans le foie (Coope et Chamberlain). La graisse emmagasinée sera mobilisée plus tard.

Les excitations qui agissent sur les lipides suivent le même chemin que les excitations agissant sur les glucides. Le pneumogastrique intervient également. Usuelli, Berti et Roncato, Pende avec Bufano et Capra ont montré que le vague favorise les synthèses hépatiques, tandis que le sympathique mobilise les graisses.

IX

ROLE DU FOIE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ACÉTONÉMIE

Tout le monde connaît la fréquence de l'acétonémie, dont le type clinique le plus important est constitué par le coma diabétique. Trois substances principales interviennent : l'acide β-hydroxybutyrique, l'acide acétyl-acétique, l'acétone. Nous avons exposé l'état de nos connaissances

sur l'origine de ces trois substances et sur leur formation aux dépens de l'acide butyrique. Ce sont, avons-nous dit, au moins les deux premières, des composés qui prennent normalement naissance dans le foie, par suite de la dégradation des acides gras. Mais ce sont des combinaisons intermédiaires qui sont rapidement transformées. Seule l'acétone se retrouve, en petite quantité d'ailleurs, dans les excrétions. On peut évaluer à 35-110 milligrammes la quantité rejetée chaque jour par un homme normal : 5 à 30 milligrammes sont éliminés par la respiration ; 30 à 80 par l'urine.

Nous avons vu que les corps dits cétoniques prennent naissance par suite des transformations que le foie fait subir aux lipides. Les chaînes d'acides gras contenant un nombre pair d'atomes de carbone aboutissent à l'acide butyrique qui normalement donne des acides β-hydroxybutyrique et acétylacétique. Ce sont les termes ultimes de la dégradation subie dans le foie, produits normaux, mais transitoires, qui doivent subir dans d'autres tissus leur évolution finale.

Pour être moins important, le rôle des protides dans la genèse des corps cétoniques n'est pas négligeable. Par la méthode des circulations artificielles à travers le foie, on a étudié les modifications subies par les constituants fondamentaux de la molécule protéique, les acides aminés. Trois sont cétogènes : la leucine, la tyrosine et la phénylalanine. Le glycocolle est indifférent : l'alanine, les acides glutamique et aspartique sont anticétogènes. Ces faits sont intéressants, car ils comportent des indications pour la diététique. Ils sont confirmés par les recherches faites sur l'Homme diabétique. Les mêmes substances se sont montrées cétogènes. La leucine, par exemple, a donné la moitié de ce que prévoyait la théorie.

Dans ces dernières années, l'attention a été appelée sur le rôle cétogène de l'acide pyruvique. Nous avons vu que ce corps prend naissance au cours des transformations subies par les glucides, les lipides et les protides. Il se produit facilement aux dépens du glucose, du glycérol, de l'acide lactique, de l'alanine ; il apparaît dans l'évolution des acides gras. Or, l'acide pyruvique est facilement détruit par oxydation. Mais si l'oxydation ne peut intervenir, il donne de l'acétone :

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} + 5O = 3CO^2 + 2H^2O$$

et

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} + 6H = \underset{\text{Acétone}}{CH^3 - CO - CH^3} + 2H^2O.$$

D'après Szent Györgyi, l'oxydation de l'acide pyruvique est favorisée par l'acide succinique qui joue le rôle d'un catalyseur. La cétose diabétique est due, en partie, à l'absence de ce corps ; d'accord avec cette théorie, l'expérience a démontré que l'administration d'acide succinique rétablit la catalyse de l'oxygène et, par suite, arrête la formation de l'acétone.

Krebs et Johnson admettent la formation d'un produit intermédiaire, l'acide acéto-pyruvique qui donne naissance à des corps cétoniques beaucoup plus rapidement que l'acide pyruvique :

$$2CH^3 - CO - CH^2 - CO - COOH + O + H^2O =$$

Acide acéto-pyruvique

$$2CO^2 + CH^3 - CO - CH^2 - COOH + CH^3 - CHOH - CH^2 - COOH.$$

Ac. acétylacetique — Ac. β-hydroxybutyrique

En face des corps cétogènes se placent tout naturellement les corps anticétogènes : ce sont les glucides. Les expériences d'Embden et Wirth, Shapiro, Leites et Odinow, confirmées par de nombreuses observations cliniques, établissent que toutes les causes capables de diminuer la teneur du foie en glycogène et de la faire tomber au-dessous de la normale, provoquent le développement de l'acétonémie.

Il suffit de recourir au jeûne pour faire apparaître des corps cétoniques dans l'urine. C'est du moins ce qui a lieu chez l'Homme. Car, d'après Fleuret (1), l'inanition chez le Bouc et le Lapin diminue l'excrétion des corps cétoniques. Chez le Chien, les résultats sont variables. Le même expérimentateur a constaté que tous les aliments augmentent chez le Bouc, la cétogénèse. Les résultats sont moins nets et moins constants chez le Lapin et le Chien.

Ce qui prouve l'insuffisance primordiale du foie dans la cétogénèse, c'est que, chez l'Homme normal, un jeûne de 24 heures ne produit pas d'acétonurie, la réserve en glycogène étant suffisante pour empêcher le développement du trouble morbide. Il n'en est plus de même dans les affections hépatiques ni au cours du diabète, où un jeûne de 24 heures suffit à provoquer l'acétonémie et, si elle existait déjà, à la rendre deux et trois fois plus intense.

Il est inutile d'insister sur les nombreuses expériences qui ont été faites, depuis les recherches fondamentales de Magnus Levy, et qui démontrent que le jeûne ou qu'un régime alimentaire dépourvu de glucides fait apparaître, chez l'Homme, des quantités croissantes d'acétone, puis d'acide acétylacétique et, finalement, d'acide β-hydroxybutyrique. Il faut en moyenne de 50 à 100 grammes de glucides pour éviter l'acétonémie. Voilà comment on a été conduit à formuler des régimes cétogènes, constitués de protides et de lipides, en proportions voulues, mais dépourvus de glucides : tel est le régime de Petrén (2).

Toutes les causes, physiologiques ou pathologiques, qui tendent à diminuer la teneur du foie en glycogène, provoquent le développement de l'acétose. C'est ainsi que le travail musculaire, exigeant une notable consommation de glucose, s'il est intense et prolongé, produira de

(1) P. H. Fleuret. La Cétogenèse physiologique. *Association des Physiologistes*, Nancy, 1934, pp. 438-440.

(2) Petrén. *Diabetesstudier*, Copenhague, 1923.

l'acétonémie. Quand il est poussé jusqu'à la fatigue, la quantité d'acétone éliminé atteint, d'après Azzi, 1 gr. 44 et jusqu'à 2 gr. 50.

Les lésions diffuses du foie, en empêchant la fixation normale des glucides, provoquent l'acétonémie. On peut d'ailleurs facilement constater, en soumettant les individus atteints d'affections hépatiques à un régime cétogène, que l'augmentation de l'acide β-hydroxybutyrique se fait beaucoup plus vite que chez les sujets sains (obs. de Scherk et Seelig). Ce résultat a conduit à une méthode d'exploration fonctionnelle du foie, qui consiste à supprimer les glucides de l'alimentation. L'apparition plus ou moins rapide des corps cétoniques dans les urines et leur proportion plus ou moins forte fournissent des indications intéressantes.

Toutes les maladies, qui retentissent sur la fonction glycogénique du foie, sont capables de provoquer l'acidocétose. Il nous suffira de citer les infections en tête desquelles la scarlatine, les intoxications en tête desquelles l'intoxication phosphorée. Mais le rôle principal appartient au diabète, diabète spontané et diabète expérimental. Voilà comment, pour provoquer l'acétonémie, on emploie des procédés capables de troubler la glycogénie : inanition chez les animaux et mieux encore chez les Chiens porteurs d'une fistule d'Eck, injection de phlorizoside, extirpation du pancréas, hypophysectomie et jeûne, glycogénolyse par injection d'adrénaline ; dans tous ces cas on observe un parallélisme remarquable entre la diminution du glycogène hépatique et le développement des corps cétoniques. La contre-expérience consiste à injecter de l'insuline qui rétablit la glycogénie et fait disparaître l'acétonémie, mais seul le glycogène hépatique peut intervenir. Comme l'a montré Strœbe, en étudiant les effets de l'intoxication phosphorée, l'acétonémie peut coïncider avec une quantité normale de glycogène dans les muscles.

Les relations qui existent entre le fonctionnement du pancréas, la glycogénie hépatique et l'acétonémie sont bien mises en évidence par les expériences de Magnus-Lévy. En opérant sur des Chiens normaux et en leur faisant ingérer 11 grammes d'acide β-oxybutyrique, Magnus-Lévy ne trouve pas de corps cétoniques dans l'urine ; en répétant l'expérience sur des Chiens dépancréatés, il obtient 7 grammes d'acide β-oxybutyrique, 0,4 d'acétone et des traces d'acide acétylacétique. Cette expérience qui met bien en évidence l'insuffisance hépatique des animaux dépancréatés, est confirmée par les observations faites sur l'Homme. Chez un sujet sain, l'ingestion de 12 à 15 grammes d'acide β-hydro-oxybutyrique n'amène l'apparition d'aucun corps nouveau dans l'urine. Si le sujet est à la diète, on trouve de l'acétone et une petite quantité d'acide acétylacétique, mais pas d'acide oxybutyrique. Chez les diabétiques légèrement atteints, les résultats sont analogues, tandis que, dans les formes graves, l'urine élimine des quantités variables des trois corps. L'expérience directe sur des foies privés de glycogène conduit aux mêmes conclusions : tel est le résultat obtenu par Jost en

faisant passer un liquide chargé d'acides gras à travers le foie d'un animal, dont le glycogène avait été diminué par des injections de phlorizoside.

En rétablissant la fonction glycogénique du foie, l'insuline fait disparaître l'acidocétose, mais, comme nous l'avons dit en parlant de la fonction glycogénique, l'insuline doit être administrée à dose physiologique. Si l'on en introduit un excès, l'équilibre est rompu entre la proportion des glucides et la proportion de l'hormone pancréatique : au lieu de se reconstituer, le glycogène diminue et tend à disparaître. Voilà comment un excès d'insuline favorise le développement de l'acidocétose.

Ce qui est plus curieux, c'est que l'hypophyse sécrète des hormones qui favorisent la formation des corps cétoniques. Ce phénomène est le corollaire de ce que nous avons dit en parlant de la fonction glycogénique.

Du tissu hypophysaire on a pu extraire les trois hormones suivantes :

1° l'hormone *diabétogène* (Houssay) antagoniste de l'insuline, hyperglycémiante, non ultra-filtrable. Nous en avons exposé les effets en parlant de la glycogénie ;

2° l'hormone *glycogénolytique* (Anselmino et Hoffmann), ultra-filtrable ;

3° l'hormone *cétogène*, également ultra-filtrable, entrevue par Burn et Ling, Hoffmann et Anselmino, isolée par Magistris (1932) qui la dénomma *orophysine*. Celle-ci a été retrouvée dans le sang et dans l'urine.

Injectée à des Rats et à des Lapins, surtout s'ils sont à jeun, l'orophysine fait augmenter l'acétonémie et provoque l'acétonurie. Chez le Chien normal, l'effet est inconstant ; il est au contraire très marqué chez le Chien dépancréaté. Mais l'action qui se produit comme d'habitude après extirpation de la thyroïde, des glandes génitales et de la médullaire surrénale, ne se manifeste plus après extirpation de la cortico-surrénale.

Comme l'avait vu Houssay, le foie est indispensable pour que l'hypophyse produise son effet cétogène. C'est ce que Collip, Katz-Long, Toby et Lelye ont confirmé sur des Rats partiellement hépatectomisés, Mirsky sur des Lapins complètement privés de foie.

L'effet cétogène de l'orophysine s'explique par un déplacement des lipides qui sont mobilisés sous l'influence d'une hormone hypophysaire distincte de l'orophysine et décrite par Raab et Kerschbaum sous le nom de *lipoïtrine*. Amenés au foie, qui les accumule, les lipides y subissent la série des transformations qui aboutissent à la production des corps cétoniques.

Diverses autres hormones sont déversées par les glandes endocrines qui agissent sur la glycogénie hépatique, et interviennent dans la production de l'acidocétose. Nous avons déjà indiqué le rôle de la surrénale : rappelons que la substance médullaire active la glycogénolyse et

favorise l'acétonémie ; la corticale mobilise les graisses et explique sans doute l'action de l'hypophyse, car son extirpation en supprime l'influence.

Tandis que la corticale agit sur les lipides, la thyroïde agit sur les protides : elle active le pouvoir désaminant du foie. Par l'intermédiaire de ces deux glandes, les produits ovariens influencent l'acétonémie ; la folliculine abaisse le taux de la glycogénie hépatique et augmente l'acétonémie ; la lutéine exerce des actions inverses. Les testicules ne semblent pas intervenir.

L'influence du système nerveux est moins grande ou moins bien étudiée. On sait seulement que le pneumogastrique diminue la cétogénèse hépatique, le sympathique l'augmente.

L'action des hormones hypophysaires, surrénales, thyroïdiennes et ovariennes sur la formation des corps cétoniques explique le développement de l'acidocétonémie au cours des affections de ces diverses glandes et au cours de la grossesse. Dès 1926, Adelsberg et Porgès ont montré que les femmes gravides sont atteintes d'acétonurie, dès qu'on les soumet au jeûne. Burn et Ling ont constaté que chez les Rates en gestation recevant une alimentation riche en lipides, l'acétonémie peut être 55 fois plus forte que chez les témoins ; l'excrétion d'acétone cesse brusquement après la mise bas.

C'est probablement à un trouble hépatique qu'il faut rapporter l'acétonurie des affections gastro-intestinales et de certaines intoxications. Elle se développe assez souvent après l'anesthésie chirurgicale ; ayant examiné les urines de 251 individus qui avaient été endormis au chloroforme, Becker obtint 167 résultats positifs. La narcose à l'éther ou au bromure d'éthyle peut produire le même trouble, mais bien plus rarement.

De nombreuses observations d'acétonuries consécutives à des lésions cérébrales ont fait admettre l'existence de centre nerveux réglant la cétogénèse et comparables aux centres nerveux glyco-régulateurs. Mais nous ne possédons sur cette question aucune donnée expérimentale (1).

Les travaux dont nous avons rapporté les résultats, donnent d'intéressantes indications sur les causes qui président au développement des corps cétoniques. Le foie occupe la place centrale : c'est dans son parenchyme que les corps cétoniques prennent naissance, leur évolution étant sous la dépendance de la fonction glycogénique : toutes les causes qui diminuent le glycogène augmentent la cétogenèse. Mais les fonctions des organes sont réglées par une série d'hormones. Celles qui interviennent ici peuvent être divisées en trois groupes fonctionnels : il en est qui agissent directement sur le glycogène, en favorisant la glycogénopexie ou au contraire la glycogénolyse ; il en est qui troublent la gluconéogenèse à

(1) On trouvera un excellent exposé de la question, avec index bibliographique, dans l'article d'E. Aubertin, Dysrégulations hormonales et acidocétoses. *Les Régulations hormonales*, Paris, 1937, pp. 636-647.

partir des produits ultimes du métabolisme des lipides et des protides : il en est enfin qui mobilisent une grande quantité de lipides ; ceux-ci s'accumulent dans le foie, qui devient incapable d'agir sur cet excès de corps gras.

Nous avons dit que l'évolution des lipides aboutit à la production d'acides β-hydroxybutyrique et acétylacétique. Or, jusque dans ces derniers temps, on admettait, à la suite des travaux d'Embden, que le foie était capable de détruire les corps cétoniques auxquels il avait donné naissance. Les recherches de Snapper conduisent à une conclusion différente. La destruction des corps cétoniques se fait dans le rein et les muscles ; ceux-ci ont encore le pouvoir de réduire l'acide acétylacétique, c'est-à-dire de le transformer en acide β-hydroxybutyrique. Quant au foie, il serait capable de réduire 50 à 70 o/o de l'acide acétylacétique qu'il renferme et d'oxyder de 16 à 33 o/o de l'acide β-hydroxybutyrique. Il y a là une action réversible due à un ou plusieurs ferments qui maintiennent une certaine proportion entre les deux acides.

Le tableau suivant permet de saisir le rôle respectif du foie, du rein et des muscles dans la transformation et la destruction des acides acétylacétique et β-hydroxybutyrique.

	Ac. acétylacétique		*Ac. β-hydroxybutyrique*	
	Réduction	*Destruction*	*Oxydation*	*Destruction*
Rein . . .	0	50 à 70 o/o	0	29 à 70 o/o
Muscles . .	18 à 20 o/o	60 o/o	0	45 à 75 o/o
Foie . . .	50 à 60 o/o	0	16 à 33 o/o	0

En accord avec ces résultats, Mann a constaté que les Chiens, dont on a extirpé le foie, détruisent autant d'acide β-hydroxybutyrique que les Chiens normaux.

Toxicité des corps cétoniques. — L'accumulation des corps cétoniques détermine des troubles morbides, dont on a donné deux interprétations différentes : ainsi s'opposent la théorie de l'auto-intoxication et la théorie de l'acidose. Il est possible d'ailleurs qu'une théorie mixte corresponde mieux à la réalité.

Lorsqu'on suit l'évolution des troubles morbides qui aboutissent au coma (coma diabétique et aussi coma dyspeptique et coma hépatique) on constate que l'aggravation des accidents coïncide avec une diminution de l'acétone et une augmentation des acides. Cette constatation tend à faire supposer que l'acétone ne joue qu'un rôle effacé dans la genèse des manifestations morbides. L'expérience démontre, en effet, que ce corps est peu toxique ; en injectant dans les veines d'un Lapin une solution d'acétone à 20 o/o, j'ai reconnu que la dose mortelle correspond à 7 grammes par kilogramme. En utilisant la même méthode, Desgrez et Saggio trouvent que la dose mortelle de l'acide butyrique est de 0 gr. 33 par kilogramme ; celle de l'acide β-hydroxybutyrique 1,6 et celle de l'acide acétylacétique 2,2.

Il n'est pas inutile de faire remarquer que l'acide acétylacétique peut affecter deux formes différentes : une forme cétonique $CH^3 - CO - CH^2 - COOH$ et une forme énolique $CH^3 - COH = CH - COOH$. Cette dernière est la plus toxique et c'est celle qu'on décèle dans l'urine par la réaction dite de Gerhardt : coloration rouge vineux que prend le perchlorure de fer versé lentement le long du tube à essai.

La méthode des injections intraveineuses ne donne que des indications générales. Elle doit être complétée par d'autres expériences. Opérant sur l'Homme, Rörig a constaté que l'ingestion de 0 gr. 1 d'acétone par kilogramme ne produit rien ; une dose double amène un peu d'ivresse. Albertoni et Pisenti firent ingérer 6 grammes d'acétone par jour pendant 22 jours à un Chien, sans provoquer de troubles. Une dose de 10 grammes injectée sous la peau d'un autre Chien resta également sans effet. L'acide acétylacétique a été supporté à la dose de 20 et 21 grammes.

On est donc conduit à conclure que les corps cétoniques sont peu toxiques et que les manifestations morbides englobées sous le nom d'acétonémie relèvent d'un mécanisme fort complexe.

X

ACTION DU FOIE SUR LES PROTIDES ET LEURS DÉRIVÉS

ACTION SUR LES PROTÉINES ET LES PROTÉOSES

Les *matières protéiques* introduites dans le tube digestif subissent de profondes modifications qui les rendent absorbables ; elles pénètrent dans les veines mésaraïques et, avant de se déverser dans la circulation générale, elles traversent le foie. Cet organe les laissera-t-il passer sans les modifier, ou leur fera-t-il subir des transformations analogues à celles qu'il impose aux glucides ?

Cl. Bernard s'est posé la question et a conclu à l'intervention du foie ; il a injecté de l'*albumine d'œuf* dans la veine jugulaire d'un Lapin et l'a retrouvée dans l'urine ; il a refait l'expérience en introduisant la substance par la veine porte et n'en a plus constaté la présence dans ce liquide ; « le passage par le tissu du foie, dit-il, suffit pour opérer cette modification, nécessaire à l'assimilation de la matière albumineuse ».

Avec la *caséine*, Bouchard a observé un fait analogue : l'injection dans

la veine jugulaire est suivie d'une excrétion de caséine et d'albumine par l'urine ; l'injection dans la veine porte donne lieu à l'élimination d'une certaine quantité d'albumine, mais la caséine ne passe pas dans l'urine ; elle s'est transformée dans le foie en une albumine, albumine imparfaite, puisqu'elle n'est pas restée dans l'organisme.

Pour intéressantes qu'elles soient, ces expériences ne suffisent pas à trancher le problème, les matières protéiques ne s'absorbant qu'après avoir subi de profondes modifications. Elles démontrent cependant que le foie est capable d'arrêter les albumines, de les emmagasiner et, probablement, de les utiliser. C'est ce qui a été établi par des recherches plus récentes. Tichmeneff soumet des Souris blanches à un jeûne prolongé, puis il leur donne une nourriture riche en matières protéiques ; il constate que le poids du foie augmente de 20 o/o. Le taux de l'azote s'élève de 53 à 78 o/o.

Binet et Codounis (1) ont donné la démonstration directe de la protéidopexie : ils ont trouvé que le sang contient moins d'albumine dans les veines sushépatiques que dans la veine porte ; la diminution atteint surtout les globulines. Les analyses qu'ils ont faites donnent les moyennes suivantes :

Sérum	*Protéines totales*	*Sérine*	*Globuline*	*Rapport S/G*
du sang artériel. . . .	52,8	32,18	20,62	1,56
du sang portal	61,87	35,9	25,97	1,38
du sang sus-hépatique. .	54,94	34,69	20,25	1,71

De tous ces faits on peut déjà conclure que le foie est le grand réservoir des protides. Il les accumule comme il accumule les glucides et les lipides et livre ces diverses substances à l'organisme quand celui-ci en a besoin. Addis, Poo et Lew, opérant sur des Rats, ont constaté qu'après 2 jours de jeûne, les divers organes ont perdu 4 o/o de leurs protéines ; mais, dans le foie le déficit atteint 20 o/o.

L'accumulation des matières protéiques peut être démontrée au microscope. Afanassiew constate que les cellules hépatiques de Chiens nourris avec de la fibrine sont remplies de granulations arrondies teintées en rouge par le réactif de Milon. Berg observe des amas de gouttelettes donnant les réactions caractéristiques des albumines, dans le foie des animaux qui ont fait des repas de viande. On ne voit rien de semblable après l'ingestion des glucides ou des lipides. D'après K. Paschkis, l'adrénaline empêche la formation des réserves protidiques ; l'insuline mobilise les dépôts pour former du glycogène.

Sur des Souris nourries avec de l'albumine (blanc d'œuf cuit), Policard et Noël ont constaté de nombreuses granulations colorées par l'hématoxyline ferrique et dérivant des chondriocontes ; il n'y a pas de

(1) L. Binet et Codounis. Influence de la traversée du foie sur les albumines du sérum sanguin. *Soc. méd. des Hôpitaux*, 20 novembre 1931.

graisse intracellulaire et la quantité de glycogène est minime. Il ne se produirait pas, comme l'avait pensé Berg, une accumulation d'albumine ; il se ferait une évolution des chondriomes vers les plastes.

L'hydrolyse des matières protéiques dans le tube digestif aboutit à la formation de peptones et d'acides aminés.

L'expérience démontrant qu'une certaine quantité d'azote disparaît dans l'estomac, on est conduit à supposer que des peptones ou des albumoses pénètrent normalement dans l'organisme ; or, le foie semble capable d'arrêter ces substances et de les transformer. Si on fait une injection de peptone par une branche de la veine porte, on ne trouve dans l'urine ni peptone, ni albumine ; si l'injection est pratiquée par une veine périphérique, il se produit de la peptonurie et de l'albuminurie ; une partie de la peptone peut donc se transformer, en dehors du foie, en une albumine qui n'est pas utilisable.

Ces résultats, qui expliquent fort bien la fréquence des peptonuries au cours des affections hépatiques, ne peuvent être admis sans réserve. Ils sont contredits par les recherches de Boulengier, Denaeyer, Devos. Il est vrai que Plosz et Gyergyai ont constaté, au moyen de circulations artificielles, que les peptones se transforment en traversant certaines glandes, parmi lesquelles le foie tient la première place. Les travaux d'Abderhalden tendent à démontrer que les sucs obtenus par l'expression des muscles, du foie et du thymus renferment des peptases spécifiques qui attaquent exclusivement les peptones provenant des organes ou tissus similaires. Seul le suc du rein attaquerait toutes les peptones.

Ces faits un peu contradictoires demandent de nouvelles recherches. La méthode des circulations artificielles permettra vraisemblablement d'élucider le problème.

Les dosages qui ont été faits par Franke et ses collaborateurs donnent une excellente idée générale des modifications que le foie impose aux matières protéiques (1). Les déterminations ont été faites comparativement sur le sang de Chiens normaux et de Chiens hépatectomisés. Nous donnons les moyennes exprimées en milligrammes sur 100 centimètres cubes de sang, sauf pour les protéines, dont les quantités sont exprimées en grammes.

	Chiens normaux	*Chiens hépatectomisés*	*Différence*		
	—	—	—		
Protéines	6 gr. 6	5 gr. 6	— 1	soit	15,1 0/0
Azote résiduel . . .	37 mgr.	52 mgr.	+ 15	»	40,5 »
Azote uréique . . .	20 mgr. 8	12 mgr. 3	— 8,5	»	40,8 »
Acides aminés . . .	6 mgr. 4	7 mgr. 8	+ 1,4	»	21,8 »
Ammoniac	0 mgr. 08	0 mgr. 15	+ 0,07	»	87,5 »
Acide urique . . .	0 mgr.	2 mgr. 5	+ 2,5		
Créatinine	1 mgr. 3	1 mgr. 6	+ 0,3	»	23 »
Créatine	1 mgr. 9	1 mgr. 2	— 0,7	»	36,9 »

(1) M. Franke, T. Tołczyski et J. Lankosz. L'hépatectomie et le taux des corps azotés dans le sang. *Soc. de Biologie*, 1935, t. CXIX, pp. 1209-1212.

De ces résultats, on peut déjà conclure que le foie agit sur les albumines du sang, qu'il joue un rôle capital dans la désagrégation des matières protéiques, qu'il agit sur les acides aminés et surtout sur l'ammoniac provenant de leur désamination, qu'il est le centre principal ou exclusif de l'uréogenèse.

Les recherches poursuivies sur les animaux porteurs d'une anastomose porto-cave sont moins démonstratives ; elles ont cependant donné quelques résultats intéressants. Goebel, étudiant comparativement les urines des Chiens normaux et des Chiens fistulisés, constate une diminution du rapport $\frac{\text{N uréique}}{\text{N total}}$ qui, de 85 à 89 o/o tombe à 56. Au contraire, le rapport $\frac{\text{N ammoniacal}}{\text{N. total}}$ augmente, passant de 3,4 ou 4,6 à 12 o/o. Les produits solubles dans l'éther qui contiennent la plus grande partie de l'azote résiduel montent de 2,7-4 à 12. Enfin les acides oxyprotéiques s'élèvent de 1,3-1,8 à 5,4, ce qui montre bien que leur décomposition se fait dans le foie.

En pratiquant des dosages sur le sang veineux après un repas riche en albumine, Livierato, Vagliano et Dervenaga ont trouvé que, chez les Chiens porteurs d'une fistule porto-cave, l'augmentation de l'azote des acides aminés et de l'ammoniac, ainsi que de l'azote total non protéique, est bien plus grande que chez les animaux intacts. Le retour au taux normal se fait beaucoup plus lentement.

Après ces premiers résultats, qui font déjà saisir combien est importante l'intervention du foie dans le métabolisme des matières azotées, nous allons essayer de faire une étude analytique.

Le foie a la propriété de donner aux principales protéines leur constitution définitive. Aussi les lésions de la glande et, à un degré de plus, son ablation, déterminent-elles des modifications profondes du plasma sanguin. Canto a noté, après l'hépatectomie, une diminution des protéines sanguines, qui atteint 28 o/o ; la proportion du fibrinogène s'abaisse de 36 o/o, ce qui explique les troubles de la coagulation du sang ; les albumines diminuent de 35 o/o et les globulines de 17 o/o. Il se produit ainsi un changement du rapport albumines/globulines. Dans les conditions normales, ce rapport est toujours supérieur à l'unité et atteint chez le Chien 1,28 ; après l'extirpation du foie, il tombe à 1,03. Mais ce chiffre est encore trop élevé, car la rapidité de l'évolution interrompt trop vite l'observation.

Dans les maladies entraînant une insuffisance hépatique, le quotient est toujours inférieur à l'unité, d'autant plus que, comme l'avait indiqué J. Teissier, Morel et Cade, il y a souvent une augmentation des globulines. Filinski confirma le fait et montra que le quotient tombe généralement à 0,6. Dans un cas publié par Abrami et Wallich, il n'était que de 0,27 (1).

(1) R. Wallich. Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme ; recherches sur les albumines du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie. *Thèse de Paris*, 1930.

Le renversement du rapport albumines/globulines modifie la pression oncotique du sang. D'après Achard et Codounis, la pression d'hydratation des micelles protidiques tombe de 49 centimètres d'eau, état normal, à 41 centimètres. Ces modifications sanguines expliquent, avons-nous dit, le développement des œdèmes et de l'ascite. Il est donc intéressant d'en faire une détermination. On y parvient facilement par la méthode de Takata et Ara qui a pour base la floculation du sérum sanguin en présence d'un sel de mercure. On fait des dilutions croissantes de sérum allant de 1 pour 2 à 1 pour 256 et on y verse un réactif contenant à partie égale une solution de sublimé à 0,5 o/o et une solution de fuchsine à 0,2 o/o. La réaction est considérée comme positive si une floculation s'est produite dans les premiers tubes, au bout de 24 heures.

Ucko a proposé une technique différente, qui semble plus sensible. Il prend cinq tubes : il verse dans chacun d'eux 0 cm³ 2 de sérum et ajoute 0,1, puis 0,15, 0,2 et 0,25 d'une solution de carbonate de soude à 0,36 o/o et une solution de sublimé à 0,5. L'examen est pratiqué au bout de 1 h. 1/2. La réaction est dite négative si le liquide est resté clair dans trois tubes ; elle porte le n° I s'il s'est fait dans trois tubes une floculation ; n° II si les cinq tubes ne sont plus transparents ; n° III si la précipitation est immédiate. Mêmes résultats avec les épanchements ascitiques et pleuraux des cirrhotiques.

La réaction de Takata-Ara indique que le rapport albumine/globuline est inférieur à l'unité. Est-elle spécifique et permet-elle d'affirmer un trouble hépatique ? On a rapporté des observations où la réaction fut négative, malgré l'excès de globulines, parce que le foie était indemne. Ornstein s'inscrit en faux contre ce résultat et dénie à la réaction toute valeur spécifique.

ACTION DU FOIE SUR LES ACIDES AMINÉS

Depuis que nous possédons des données précises sur les transformations des matières protéiques, depuis que nous savons qu'après avoir subi l'action de l'érepsine intestinale, elles sont absorbées à l'état d'acides aminés ou de peptides assez simples, une voie nouvelle s'est trouvée ouverte aux recherches.

Les travaux de Delaunay (1) ont établi que les acides aminés passent de l'intestin dans la veine porte et qu'ils sont partiellement arrêtés par le foie. Leur présence dans le sang de la circulation générale a été démontrée par Van Slyke et Meyer, Abderhalden, puis par J.-J. Abel qui mit le résultat hors de doute en utilisant son ingénieuse méthode

(1) Delaunay. Rôle des acides aminés dans l'organisme animal. *Thèse de Bordeaux*, 1910.

de vividialyse. On a trouvé ainsi dans le sang circulant du glycocolle, de l'alanine, de la leucine, de l'acide glutamique.

En 1926, P. Cristol, L. Hédon et Puech reconnurent que des polypeptides sont absorbés et se retrouvent dans le sang de la veine porte. Pour le démontrer, on emploie l'acide trichloracétique qui précipite les protéines, mais laisse en solution les polypeptides ; l'acide phosphotungstique précipite les deux ordres de substances : en dosant l'azote, on peut par différence connaître la teneur du sang en polypeptides. Or le sang de la veine porte contient des polypeptides après un repas riche en peptones, tandis que le sang artériel n'en renferme presque pas. On peut admettre que le sang de la circulation générale contient en moyenne 5 à 6 centigrammes d'azote aminé par litre et 1 ou 2 centigrammes d'azote polypeptidique. Ces chiffres varient fort peu pendant la période digestive. Au contraire, le sang de la veine porte contient après les repas une forte proportion de ces deux groupements azotés : jusqu'à 15 centigrammes d'azote aminé et 10 centigrammes d'azote polypeptidique par litre.

Ainsi, le foie règle l'amino-acidémie comme il règle la glycémie. Il laisse passer dans la circulation une petite quantité d'acides aminés destinés à la nutrition des tissus ; il en met en réserve ; il en décompose donnant naissance à de l'urée et garde le groupement carboné pour en faire du glycogène. Une expérience de van Slyke (1) peut fixer les idées sur cette question. On injecte des acides aminés dans les veines ; en quelques minutes, le sang s'en est débarrassé, les déposant dans le foie et, en plus petite proportion, dans les reins et les muscles. Au bout de 24 heures, les reins et les muscles détiennent la même proportion d'amino-acides, tandis que le foie a transformé en urée la presque totalité de ceux qu'il avait retenus. Kitamura a confirmé ces résultats et a reconnu que l'extirpation des reins n'y apporte aucune modification (2).

Le rôle du foie dans ces modifications ressort nettement des expériences d'Abderhalden, Gigon et London. Si l'on injecte de l'alanine dans la jugulaire d'un Chien, on ne trouve qu'une petite quantité de ce corps dans l'urine. Si l'on répète l'expérience sur un animal porteur d'une fistule d'Eck, l'excrétion est beaucoup plus abondante. Des résultats analogues ont été obtenus en faisant ingérer des produits de dégradation des protéiques.

Les constatations faites par Delaunay sur des foies soumis à l'autolyse tendent à démontrer que, dans l'inanition, une certaine quantité d'acides aminés est libérée ; par ce processus l'amino-acidémie, tout comme la glycémie, reste constante. L'analyse démontre, en effet, qu'après

(1) Van Slyke. The present sigificance of the amino-acides in Physiologie and Pathologie. *Arch. of Internal. med.*, 1917, t. XIX, p. 56.

(2) I. Kitamura. On the Behaviour of Liver to the Metabolism of amino-acids. *The Japanese Journal of Gastro-enterology*, 1937, t. IX, pp. 166-183.

24 heures d'autolyse, le foie des animaux alimentés a abandonné 18 o/o de ses matières protéiques, tandis que le foie des animaux en inanition en a abandonné 42 o/o. Dans l'un et l'autre cas, 60 à 70 o/o de l'azote libéré est à l'état d'amino-acides. « Transformateur ou néoformateur d'acides aminés, suivant l'état de la nutrition, le foie paraît bien jouer vis-à-vis des protéiques un rôle analogue à celui qu'il exerce dans le métabolisme des hydrates de carbone (1). »

Poussant plus loin l'étude des modifications que subissent les acides aminés, on a reconnu par la méthode des circulations artificielles que le foie est capable de détacher le groupement aminé. C'est ce qu'on constate avec trois amino-acides, non des moins importants : la leucine, la tyrosine, la phénylalanine, qui abandonnent ainsi de l'ammoniac. La théorie fait prévoir que le radical, restant après cette amputation, peut donner par hydrolyse un acide-alcool et par oxydation un acide α-cétonique. L'expérience établit que les deux réactions se produisent dans le foie. Mais l'acide-alcool est peu important ; c'est presque totalement en un acide α-cétonique que l'amino-acide se transforme.

Les formules suivantes permettront de comprendre ces modifications qui sont assez simples. Prenons, par exemple, la phénylalanine, nous aurons :

$$C^6H^5 - CH^2 - CH.NH^2 - COOH + H^2O = C^6H^5 - CH^2 - CHOH - COOH + NH^3$$

Phénylalaline — A. phényllactique (acide alcool)

$$C^6H^5 - CH^2 - CH.NH^2 - COOH + O = C^6H^5 - CH^2 - CO - COOH + NH^3$$

Ac. phénylpyruvique (acide α-cétonique)

$$OH.C^6H^4 - CH^2 - CH.NH^2 - COOH + O = OH.C^6H^4 - CH^2 - CO - COOH + NH^3$$

Oxyphénylalaline (tyrosine) — Ac. phénylglyoxylique (acide α-cétonique)

Par une réaction analogue, l'acide phényl-amino-acétique donne dans le foie de l'acide phénylglyoxylique :

$$C^6H^5 - CH.NH^2 - COOH + O = C^6H^5 - CO - COOH + NH^3$$

Ac. phénylamino-acétique — Ac. phénylglyoxylique (ac. α-cétonique)

La transformation obtenue avec la leucine est semblable. C'est encore une désamination avec formation d'un acide α-cétonique :

$$\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!\!>CH - CH^2 - CH.NH^2 - COOH + O = \begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\!\!>CH - CH^2 - CO - COOH + NH^3$$

L'ammoniac donne de l'urée ; les acides α-cétoniques subissent une série de transformations qui les amènent finalement, après plusieurs stades intermédiaires, à l'état d'acide butyrique.

(1) Delaunay. L'augmentation de l'activité auto-protéolytique et amino-acidogène du foie pendant le jeûne. *Soc. de Biologie*, 1922, t. LXXXVII, p. 1091.

Les réactions sont assez simples, si nous partons de l'acide α-cétonique provenant de la leucine :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ \\ CH^3 \end{matrix} > CH - CH^2 - CO - COOH + O = \begin{matrix} CH^3 \\ \\ CH^3 \end{matrix} > CH - CH^2 - COOH + CO^2$$

Acide isovalérique

$$\begin{matrix} CH^3 \\ \\ CH^3 \end{matrix} > CH - CH^2 - COOH + 3O = CH^3 - CH^2 - CH^2 - COOH + CO^2 + H^2O$$

Acide butyrique

Ainsi une première oxydation portant sur la fonction cétonique détache une molécule d'anhydride carbonique et laisse de l'acide isovalérique ; une oxydation nouvelle fait tomber un maillon carboné pour aboutir à l'acide butyrique.

Les acides aminés de la série aromatique subissent dans le foie des transformations intéressantes. La tyrosine est facilement oxydée par la pulpe hépatique du Rat, du Cobaye, du Lapin, du Chien et du Chat. La phénylalanine est oxydée plus lentement. Le rein, au contraire, oxyde facilement la phénylalanine, mais reste sans action sur la tyrosine.

Après avoir été désaminée, la tyrosine subit dans le foie une série de transformations qui, laissant le noyau cyclique intact, aboutissent à l'acide homogentisique.

Tyrosine . . . . . . $C^6H^4 \begin{matrix} CH^2 - CH(NH^2) - COOH \\ OH \end{matrix}$

O ⟶ ↓ ⟶ NH^3

Ac. *p*-oxyphénylpyruvique $C^6H^4 \begin{matrix} CH^2 - CO - COOH \\ OH \end{matrix}$

H^2O ⟶ ↓ ⟶ O

Ac. *p*-oxyphényl-lactique . $C^6H^4 \begin{matrix} CH^2 - CHOH - COOH \\ OH \end{matrix}$

O^2 ⟶ ↓ ⟶ $CO^2 + H^2O$

Ac *p*-oxyphénylacétique . $C^6H^4 \begin{matrix} CH^2 - COOH \\ OH \end{matrix}$

O ⟶ ↓

Ac. homogentisique . . . $C^6H^3 \begin{matrix} CH^2 - COOH \\ -OH \\ OH \end{matrix}$

Dans les conditions normales, le foie agit sur l'acide homogentisique ; le noyau aromatique est rompu et chaque molécule donne, par oxydation, deux molécules d'acide fumarique :

$$C^8H^8O^4 + 4O = 2C^4H^4O^4$$

Ac. homogentisique — Ac. fumarique

L'acide fumarique subit l'action d'un ferment, la *fumarase* de Battelli et Stern, abondamment répandu dans le foie ; il est hydraté et donne de l'acide *l*-malique :

$$COOH - CH = CH - COOH + H^2O = COOH - CHOH - CH^2 - COOH$$

Ac. fumarique — Ac. *l*-malique

L'acide malique peut être déshydrogéné de nouveau et, d'autre part, l'entrée d'oxygène dans sa molécule, le prépare à subir l'action de la carboxylase.

Nous n'insisterons pas sur le rôle important dévolu à l'acide fumarique dans la respiration cellulaire, car c'est un phénomène général, commun à tous les tissus, aussi bien animaux que végétaux. Nous reviendrons sur cette question dans le chapitre consacré à l'étude des oxydations et des réductions qui se produisent dans le foie.

L'acide homogentisique s'élimine par l'urine et ce liquide excrémentitiel prend alors, sous l'influence de la putréfaction ou par adjonction d'un alcali, lessive de potasse ou de soude, une coloration brune. C'est le phénomène bien connu sous le nom d'*alcaptonurie* (alcaptone, qui capte les alcalis). Cet état morbide, le plus souvent congénital et héréditaire, semble lié à une insuffisance du foie qui n'est plus capable de faire subir à l'acide homogentisique les transformations normales.

Ce qui n'est pas moins intéressant, c'est qu'il existe un rapport entre la fonction glycogénique du foie et son action sur l'acide homogentisique. Si l'on fait ingérer cet acide à des gens normaux, il ne se produit pas d'alcaptonurie. Mais, comme l'a montré Hürthle (1), si on les soumet en même temps à un régime cétogène, pauvre en glucides, riche en protides et en lipides, la glycogénie diminuant, l'alcaptonurie se produit.

Parmi les autres acides aminés cycliques, la *proline* mérite de fixer un instant notre attention, car elle subit dans le foie, comme l'a montré Neber, des transformations intéressantes qui reproduisent en sens inverse ce qui se passe dans les végétaux. Ceux-ci fabriquent de la proline aux dépens de l'acide glutarique sur lequel ils fixent de l'ammoniac ; ils donnent ainsi naissance à de l'acide glutamique, qui est ensuite réduit et cyclisé :

(1) R. Hürthle. Weitere Untersuchungen über relative Alkaptonurie. *Zeitschrift f. Kl. Medicin.*, 1932, t. CXIX, p. 19.

$C^5H^8O^4 \xrightarrow{+ NH^3 + O} C^5H^9NO^4 \xrightarrow{+ 4H} C^5H^9NO^2$

Ac. glutarique — Ac. glutamique + H^2O — Proline + $2H^2O$

COOH
|
CH^2
|
CH^2
|
CH^2
|
COOH

Ac. glutarique

COOH
|
CH^2
|
CH^2
|
$CH — NH^2$
|
COOH

Ac. glutamique

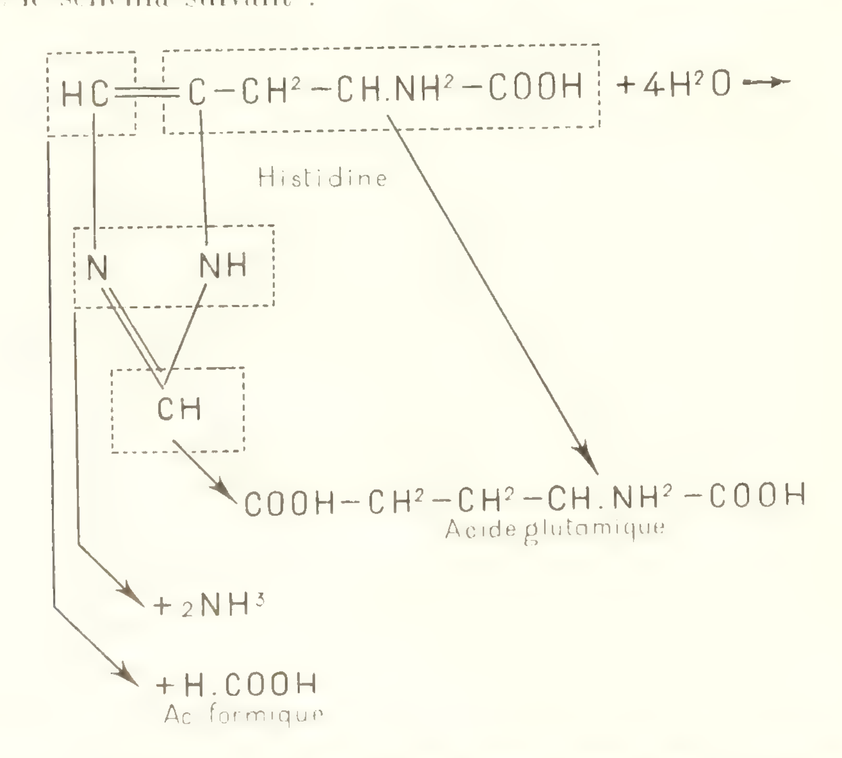
H^2C —— CH^2
| |
H^2C $CH — COOH$
\ /
NH

Proline

Le foie produit la rupture du noyau pyrrol et, par oxydation, désamine l'acide glutamique, en donnant naissance à de l'acide α-cétoglutarique.

A côté de la proline qui contient un noyau pyrrol, il faut placer l'*histidine* qui contient un noyau imidazole : c'est une imidazolalanine, qui se trouve dans presque toutes les protéines. Szent-Györgyi a découvert dans le foie des Mammifères une *histidase* qui, par un processus anaérobie, transforme l'histidine. Ce ferment amène la rupture du noyau et donne naissance à de l'acide glutamique qui conserve la chaîne d'alanine, à de l'ammoniac formé avec les deux N du noyau, et enfin à de l'acide formique.

Les points fragiles étant constitués par les doubles liaisons, on peut admettre le schéma suivant :



Aux divers stades de ces modifications successives, le foie peut intervenir pour restaurer l'édifice en voie de destruction et reconstituer par synthèse les amino-acides. Embden et Schmitz font des circulations arti-

ficielles avec du sang chargé des acides α-cétoniques provenant de la désamination de la tyrosine, de la phénylalanine ou de la leucine. Le foie reconstitue ces corps. Ainsi le processus se complique : les actions fermentatives étant réversibles, les agents de dédoublement sont capables d'opérer des synthèses.

Comme il était facile de le prévoir, les transformations que nous indiquons sont dues à des ferments dont Lang, puis Willstätter et son élève Waldschmidt-Leitz ont poursuivi l'étude. Parmi ces ferments, il convient de mettre à part la protéase intracellulaire, dénommée *catepsine hépatique*, que Waldschmitt-Leitz et Grassmann préparent en traitant du foie de Porc par l'acétone et l'éther. Après dessiccation dans le vide et pulvérisation de la masse restante, on pratique un extrait glycériné. Le ferment ainsi obtenu agit sur les acides aminés. Son action, comme l'a montré Badinaud, est renforcée par l'acide ascorbique et par différents métaux. Si, par exemple, la quantité d'azote libérée des acides aminés est égale à 0,14, elle atteint 0,60 après adjonction d'acide ascorbique, 0,75 avec Ca, 0,80 avec Mn, 0,85 avec Zn, 0,90 avec Fe. D'autres éléments métalliques agissent seulement à l'état de complexe ascorbique : tels sont Ba, Mg, Pb. Le cuivre est sans action quand il est à l'état de complexe ; il est inhibiteur à l'état ionisable.

Les acides aminés à chaîne normale renferment les maillons carbonés en nombre impair. Leur oxydation aboutit, avons-nous dit, à la formation d'acides α-cétoniques. Au cours des transformations que nous avons indiquées, un des maillons tombe et ceux qui restent se trouvent en nombre pair. Tel est, pour ne citer que le plus important, l'acide butyrique. Ce résultat a un intérêt considérable. Nous savons, en effet, que les acides gras dont les maillons carbonés sont en nombre pair, subissent une oxydation du maillon β et finissent par donner des corps cétoniques, acide acétylacétique et acétone. Mais à côté des acides cétoniques, les acides aminés peuvent, avons-nous dit, donner naissance à des acides alcools, l'acide lactique par exemple. Or de même qu'il peut refaire des acides aminés avec l'acide pyruvique (acide α-cétonique), le foie est capable d'accomplir la même synthèse quand on met en présence de l'acide lactique et de l'ammoniac.

Pour donner une formule simple, prenons un acide aminé, l'alanine, qui entre dans la molécule d'un grand nombre de polypeptides et d'acides aminés complexes. Or le foie transforme facilement l'alanine en acide pyruvique et l'acide pyruvique en acide lactique. Les transformations sont d'ailleurs réversibles. Nous pouvons donc écrire :

$$\underset{\text{Alanine}}{CH^3 - CH - NH^2 - COOH} + O \rightleftarrows \underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} + NH^3$$

et

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} + H^2O \rightleftarrows \underset{\text{Ac. lactique}}{CH^3 - CHOH - COOH} + O$$

Ainsi, une oxydation produit la désamination de l'alanine et, suivant la règle, donne naissance à un acide α-cétonique. C'est ce qui découle des travaux de Knoop, Embden et Schmitz.

Si le résultat est indiscutable, le mécanisme est peut-être différent de ce qu'on avait tout d'abord admis. Aubel, qui a poursuivi d'intéressantes recherches sur la question, a constaté la formation d'eau oxygénée, ce qui le conduit à admettre la formule suivante :

$$CH^3 - CH - NH^2 - COOH + H^2O \rightarrow CH^3 - CO - COOH + NH^3 + H^2$$

et

$$H^2 + O^2 \rightarrow H^2O^2$$

Quel qu'en soit le mécanisme, le résultat est intéressant. L'alanine donne de l'acide pyruvique et finalement de l'acide lactique. Or, celui-ci peut, comme nous l'avons dit, reconstituer facilement du glucose et du glycogène. On saisit ainsi la formation de glucides aux dépens des matières protéiques.

La réaction étant réversible, on comprend que le foie puisse faire la synthèse de l'alanine, l'acide lactique nécessaire se produisant facilement aux dépens du glucose. L'expérience démontre la réalité de cette conception. En faisant circuler dans le foie d'un Chien, chargé de glycogène, du sang additionné de carbonate d'ammonium, on obtient de l'alanine : cet amino-acide ne se produit pas si, par un jeûne prolongé, la quantité de glycogène a été fortement réduite. On conçoit ainsi la possibilité d'une synthèse d'albumine par accouplement de l'ammoniac et des sucres. Cette synthèse est possible parce que les sucres fournissent des acides α-cétoniques. Au contraire, les graisses, s'oxydant sur le chaînon β, ne peuvent servir à la reconstitution des matières protéiques.

Les acides aminés que les animaux utilisent leur sont fournis par les végétaux. Les animaux ne sont capables de faire la synthèse que des deux acides aminés les plus simples : le glycocolle et l'alanine.

Le glycocolle se produit facilement et même abondamment dans le foie par l'union de l'acide acétique avec l'ammoniac :

$$\underset{\text{Ac. acétique}}{CH^3 - COOH} + NH^3 + O = \underset{\text{Glycocolle}}{CH^2 - NH^2 - COOH} + H^2O.$$

On met en évidence sa formation en donnant aux animaux ou à l'Homme du benzoate de soude. L'acide benzoïque s'unit au glycocolle pour former de l'acide hippurique qui passe dans l'urine.

La production du sucre aux dépens des acides aminés est un phénomène biologique extrêmement important, dont nous avons déjà fait l'étude (p. 186). Nous rappellerons seulement que les amino-acides producteurs de sucre ont tous un squelette carboné ayant moins de six atomes de carbone. Il est donc nécessaire qu'une synthèse intervienne. On peut admettre que le foie leur fait subir une désamination ; il en

résulte une production d'acides α-cétoniques ; ceux-ci donneront du glucose après avoir subi des transformations analogues à celles que nous avons indiquées en partant de l'alanine.

On peut démontrer que les matières protéiques donnent naissance à du sucre, en faisant ingérer diverses albumines à des Chiens rendus glycosuriques ou à des Hommes atteints de diabète. On constate ainsi que la caséine est la substance qui fournit le plus facilement du sucre ; viennent ensuite la sérum-albumine, la fibrine, la sérum-globuline, l'hémoglobine, l'ovalbumine.

Ce n'est pas seulement chez les diabétiques que ces transformations se produisent. Dans les conditions physiologiques l'ingestion de viande est suivie d'une rapide destruction des acides aminés absorbés pendant la digestion ; le groupement azoté est éliminé à l'état d'urée, mais le carbone est mis en réserve. Le foie qui réalise ces transformations rejette la partie azotée des acides aminés que lui amène la veine porte et, par synthèse, constitue du glycogène avec le carbone.

Les acides aminés qui proviennent de l'alimentation sont en grande partie perdus pour l'organisme ; ils donnent simplement de l'urée qui est rejetée par le rein. Il y a donc un véritable gaspillage de la matière protéique. C'est que l'organisme a besoin de certains amino-acides qui ne se trouvent dans les protéines ingérées qu'en quantité infime. Pour libérer et conserver ces corps indispensables, il détruit les protéines plus banales et c'est justement dans le foie que cette destruction a lieu.

En même temps qu'il détruit certains acides aminés, le foie reconstitue par synthèse de nouvelles protéines, spécifiques ou idiogènes, différentes des protéines ingérées, qui sont étrangères à l'organisme ou allogènes. Bien que tous les organes et tissus interviennent simultanément pour assurer cette spécificité protéique de l'organisme, le foie ne remplit pas moins un rôle capital. Il complète les transformations commencées dans les parois mêmes de l'intestin. Car, s'il est démontré aujourd'hui que le sang de la veine porte contient des amino-acides (Delaunay, Belloni et Polaya), il semble aussi qu'une reconstitution partielle se produise déjà pendant la traversée de l'intestin. De même que les éléments des graisses neutres momentanément séparés se combinent à nouveau, les acides aminés semblent s'unir pour reconstituer des polypeptides plus ou moins complexes ; mais le travail n'est qu'ébauché et la terminaison se fait dans le foie.

Quand la glande est lésée ou quand son fonctionnement est profondément troublé, les albumines et leurs dérivés passent dans l'urine. On a décrit depuis longtemps les albuminuries et des albumosuries d'origine hépatique. On connaît aujourd'hui la fréquence des amino-aciduries, qui traduisent l'insuffisance amino-acidolytique du foie. En d'autres circonstances et spécialement au cours de l'intoxication phosphorée, des acides aminés s'accumulent dans la glande ; il se produit ainsi, suivant l'expression de Taylor et de Röhmann, une véritable dégénérescence acido-aminée du foie.

Régulation hormonale et nerveuse. — Plusieurs glandes endocrines agissent sur le métabolisme protidique. Ce sont l'hypophyse, le pancréas, les surrénales, la thyroïde. Elles interviennent soit directement sur l'évolution des matières azotées, soit indirectement par l'intermédiaire des glucides. C'est par ce deuxième mécanisme qu'on peut expliquer l'action du pancréas. Chez les Chiens rendus diabétiques par l'extirpation de cette glande, le glycogène diminue et la dislocation intrahépatique des protides et aussi des lipides augmente. Les acides aminés s'accumulent dans le foie et passent en abondance dans le sang, qui en contient en moyenne 11 milligrammes par 100 centimètres cubes. Les résultats sont analogues quand par un jeûne prolongé ou par des injections de fortes doses d'insuline on diminue la glycogénie hépatique. Réciproquement, un apport de glucides restreint les pertes azotées. Quand on injecte à un Chien dépancréaté une dose thérapeutique d'insuline, du glycogène se reconstitue dans le foie et en même temps les acides aminés diminuent ; car les synthèses protéiques redeviennent possibles.

Ainsi se trouve démontré une fois de plus, le rôle de la glycogénie hépatique dans le métabolisme des différentes substances organiques et spécialement des protides.

Ce que nous savons de l'action exercée par l'hypophyse sur le métabolisme des glucides permet de prévoir son action sur les protides. Ce sont surtout les recherches de Houssay et Biasotti qui ont bien mis en relief cette influence. Il nous suffira de rappeler leurs expériences sur les effets produits par l'extirpation de l'hypophyse chez les Chiens dépancréatés, l'atténuation du trouble glycogénique a pour conséquence une diminution de l'excrétion azotée.

Soumis à un jeûne complet ou à un jeûne azoté, les animaux hypophysoprives éliminent de 30 à 40 o/o moins d'azote que les témoins. L'effet est analogue quand on enlève les surrénales ou la thyroïde. Cependant, les Chiens éthyroïdés excrètent des quantités d'azote voisines de celles des témoins, quand on leur extirpe le pancréas (Yriart) ou quand on leur injecte de la phlorizoside. Il y a là une différence intéressante entre l'action de la thyroïde et l'action de l'hypophyse.

Comme pour les glucides et les lipides, l'action des hormones est complétée par l'action du système nerveux. Dans la même région du troisième ventricule se trouvent les centres du métabolisme des glucides, des lipides et des protides. Un autre centre, bien étudié par Ch. Richet et Dublineau (1), peut être mis en évidence par excitation de la région protubérantielle antérieure et des régions voisines. De ces centres les excitations parviennent au foie par les deux systèmes ortho et parasympathiques. Tonnessen a montré que le vague diminue la combustion des protides dans la cellule hépatique, diminution qui est en rapport

(1) Ch. Richet fils et G. Dublineau. La régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Journal de Physiologie et de Path. générale*, 1933, pp. 64-81.

avec sa richesse plus grande en glycogène. Le sympathique favorise la combustion intrahépatique des protides.

D'après Bufano, le vague modère la fonction désaminante du foie et le sympathique l'excite.

FONCTION URÉOPOÉTIQUE DU FOIE

Fourcroy et Vauquelin, dès 1803, reconnurent que les altérations du foie ont pour effet de modifier l'excrétion de l'urée. Mais ce sont les travaux de Meissner (1) qui appelèrent l'attention sur le rôle uréopoétique du foie. Meissner constata tout d'abord que le parenchyme hépatique contient une grande quantité d'urée, alors que les muscles et les poumons n'en renferment pas ; reprenant une théorie déjà soutenue par Fuhrer et Ludwig, il supposa que l'urée provient de la destruction des globules rouges et que cette destruction s'opère dans le foie ; les matières colorantes, libérées en même temps, serviraient à former la bilirubine. Gaethgens et Heinsius admirent que les matières protéiques se dédoublent dans le foie en glycogène et urée, et le résultat fut invoqué par les cliniciens pour expliquer les relations qu'on observe fréquemment dans le diabète entre l'excrétion du sucre et celle de l'urée. Charcot, Brouardel, Lecorché, Murchison acceptèrent cette théorie uréopoétique et rapportèrent de nombreuses observations qui semblaient la confirmer.

Les faits cliniques étant trop complexes pour permettre des conclusions fermes, il fallait recourir à l'expérimentation.

De Cyon soutint que le sang des veines sushépatiques est plus riche en urée que le sang de la veine porte. La méthode des circulations artificielles lui permit de reconnaître que 1.000 centimètres cubes de sang renfermant 0 gr. 09 d'urée, en contiennent 0 gr. 14 après avoir traversé le foie ; dans un cas, la quantité s'éleva de 0 gr. 08 à 0 gr. 14 et, après quatre passages, à 0 gr. 176.

Chassevant et Richet (2) ont eu le mérite de montrer que le foie retiré de l'organisme, est capable, même après un lavage, de produire de l'urée. Sur un chien tué par hémorragie, ils enlèvent le foie, font passer un courant d'eau salée par la veine porte ; puis ils prélèvent un fragment de l'organe qu'ils placent à l'étuve. Au bout de 4 heures, le parenchyme contient 0,8 0/00 d'urée, alors qu'au début de l'expérience il en renfermait de 0,044 à 0,25. Cette formation de l'urée a été attribuée à un ferment qu'on peut précipiter des macérations de foie.

Les dosages ayant été faits à l'hypobromite de soude, des doutes ont été élevés sur la valeur des résultats. Les recherches précises de R. Fosse

(1) MEISSNER. Ursprung des Harnstoffs im Harn des Saugethiere. *Zeitschrift f. rat. Medicin*, 1866, t. XXXI, p. 234.

(2) A. CHASSEVANT et CH. RICHET. Des ferments solubles uropoiétiques du foie. *Soc. de Biologie*, 1897, p. 743. *Ibid.*, 1898, p. 962.

et N. Ronchelman répondent à l'objection. Le foie est laissé à l'autolyse dans du chloroforme ou dans une solution contenant du fluorure de sodium et le dosage de l'urée est fait au moyen du xanthydrol ; on constate ainsi que la quantité d'urée devient de 4 à 6 fois plus grande quand le foie est conservé de 24 à 48 heures. S'il a été préalablement bouilli, aucun changement ne se produit.

Ces expériences soulèvent un important problème. L'urée qui se forme dans le foie provient-elle simplement de la décomposition autolytique ; et, si de l'urée se produit dans les conditions physiologiques, aux dépens de quelles substances prend-elle naissance ? Faut-il incriminer les amino-acides, l'ammoniac ou les diverses matières, plus ou moins complexes, qui renferment de l'azote ?

Nous avons déjà dit que le foie impose des modifications profondes aux acides aminés et que, sous l'influence de ferments désaminants, il détache, au moins de certains d'entre eux, le groupement aminé. Mais tous les acides aminés ne perdent pas avec la même facilité leur groupement aminé. On peut, sous ce rapport, les classer en cinq groupes :

Acides aminés résistant à la désamination : histidine, cystine, guanidine ;

Acides assez facilement désaminés : tyrosine, alanine, acide aspartique ;

Acides facilement désaminés : tryptophane, leucine ;

Acides dont la presque totalité du groupement aminé se transforme en urée : proline, glycocolle, lysine ;

Acides donnant une quantité d'urée supérieure à la quantité d'azote qu'ils renferment : arginine, ornithine.

Le groupement aminé se transformant aussitôt en ammoniac, nous sommes conduit à rechercher quelles modifications l'ammoniac subit dans le foie (1).

Nous devons faire remarquer tout d'abord que ce n'est pas seulement dans cette glande que l'ammoniac prend naissance. Il s'en produit dans tous les tissus et surtout dans le tissu musculaire où la quantité libérée pendant le travail est considérable. Il s'en produit dans le gros intestin : opérant sur le Lapin, Parnas (2) a constaté que le sang de la veine mésaraïque issu du caecum, contient de 20 à 40 fois plus d'ammoniac que le sang artériel. L'analyse chimique a encore démontré que de petites quantités d'ammoniac prennent naissance dans le pancréas et l'utérus gravide. Mais c'est le rein qui joue le rôle principal : les expériences de Krebs démontrent, en effet, que le rein possède un pouvoir désami-

(1) Pour tout ce qui a trait à l'ammoniac consulter : H. Delaunay. Le métabolisme de l'ammoniaque d'après les recherches relatives aux Invertébrés. *Association des Physiologistes*, Nancy, 1934, pp. 233-269. — M. Polonovski. Métabolisme de l'ammoniaque chez les Vertébrés (bibliogr.). *Ibid.*, pp. 269-365.

(2) Parnas. Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? *Bull. de la Société de Chimie biologique*, janvier 1927, t. IX, pp. 76-90.

nant plus rapide et plus profond que le foie. Il semble même capable de transformer l'urée en ammoniac.

Ayant pris naissance dans les différents organes, l'ammoniac passe dans le sang ; mais la proportion en est très faible. Les anciennes méthodes de dosage donnaient des chiffres beaucoup trop élevés. Parnas en a fait une judicieuse critique et a montré que le sang humain ne renferme que de 0 mgr. 11 à 0,32 d'azote ammoniacal, soit en moyenne 0,25 par litre. Monguis et Krause ont trouvé 0,6 à 1 mgr. 5 d'ammoniac par litre de sang chez le Chien, 0,28 à 0,06 chez l'Homme. Ils ont constaté que la proportion varie dans diverses conditions physiologiques ou pathologiques ; elle monte chez le Chien à 1 milligramme et 2,4 0/00 sous l'influence d'un régime carné, diminue sous l'influence des glucides et peut tomber à 0,01.

Introduit dans l'organisme, l'ammoniac se transforme facilement en urée. Il suffit, pour s'en convaincre, de faire ingérer des sels ammoniacaux aussi bien à un Homme qu'à un Chien ou un Lapin pour voir augmenter la proportion de l'urée urinaire. La puissance de transformation de l'organisme peut être évaluée à 10 grammes d'ammoniac chez l'Homme normal, à 5 grammes chez un Chien de taille moyenne, de 10 kilogrammes environ. C'est ici que le foie va intervenir. Une expérience très simple démontre qu'il est capable d'arrêter les sels ammoniacaux. J'ai constaté en effet, il y a déjà 50 ans, en injectant comparativement une solution de carbonate d'ammonium par les veines périphériques et par un rameau de la veine porte, que la dose mortelle est de 0 gr. 24 par kilogramme dans le premier cas, 0,4 dans le second.

En introduisant une dose qui permet la survie, on retrouve le sel ammoniacal dans l'urine, quand l'injection a été faite par une veine périphérique. Quand elle a été pratiquée par la veine porte, le taux de l'ammoniac urinaire n'augmente pas ou presque pas. Faisant un dosage dans le sang qui sort du foie, Parnas n'y trouve pas plus d'ammoniac que dans le sang artériel.

Nous voici amené à la question la plus importante : que devient l'ammoniac dans le foie ?

Une expérience, déjà ancienne, de Schræder, répond à la question. Si l'on fait passer du sang chargé de carbonate, de lactate ou de formiate d'ammonium à travers les organes extirpés du corps et préparés pour la circulation artificielle, c'est dans le foie seulement que de l'urée se produit. En faisant simplement circuler du sang, Fiessinger voit la teneur en urée s'élever de 0,2 à 0,6 en 3 heures ; après blocage par l'encre de Chine, l'augmentation est moins marquée. En mettant une canule dans la veine porte et une autre dans la veine sushépatique et en injectant par la première un sel ammoniacal, London, Alexandry et Nedwedsky constatent également une augmentation de l'urée.

Une autre méthode consiste à rechercher ce qui se passe après extirpation du foie. On ne pouvait opérer autrefois que sur la Grenouille qui, par suite des anastomoses entre le système porte hépatique et les

vaisseaux rénaux, supporte fort bien l'opération. Nebelthau recueille, pendant 9 semaines, l'urine de 600 Grenouilles appartenant à l'espèce *Rana esculenta* ; il obtient 10 litres 1/2 d'un liquide riche en urée ; puis il extirpe le foie à 431 Grenouilles ; les animaux survivent de 3 à 7 jours : pendant ce temps, ils sécrètent 2.601 centimètres cubes d'une urine qui ne contient pas d'urée ; le résidu sec, au lieu de 0,106, est de 0,140 et l'ammoniac monte de 0,0054 à 0,0122 0/0. Avec 261 Grenouilles de Hongrie, privées de foie, Nebelthau obtient 7.800 centimètres cubes d'urine ; le résidu sec est de 0,2809 0/0 et renferme 0,0154 d'ammoniac. Dans cette deuxième expérience, l'urine contenait une substance qui donna 0 gr. 1279 d'un sel de zinc cristallisé, lévogyre, se colorant en jaune par le perchlorure de fer ; l'auteur pense que c'est de l'acide lactique ; mais il se montre plus réservé que ne l'avait été Marcuse, qui, dans les mêmes conditions, avait trouvé dans l'urine une substance qu'il caractérisa seulement par la réaction d'Uffelmann (coloration jaune avec le perchlorure de fer).

L'étude de la question est entrée dans une voie nouvelle avec les travaux de Pavlov, Nencki, Hahn et Massen, qui ont donné le moyen de pratiquer correctement la fistule porto-cave. Le sang de la veine porte étant détourné de sa voie naturelle, le fonctionnement du foie se fait mal : son action s'exerce encore, mais s'exerce tardivement. Il en résulte une augmentation de l'ammoniac contenu dans le sang et, parallèlement, une diminution de l'urée. Cette ammoniémie a pour conséquence une intoxication dont Pavlov et ses collaborateurs ont exagéré l'importance, mais dont la réalité est incontestable. Elle est encore mise en évidence par les récentes expériences de Monguio. En donnant à un Chien, porteur d'une anastomose porto-cave, un régime exclusivement carné, l'ammoniac augmente dans le sang et des troubles morbides apparaissent, vomissements et somnolence.

Si, dans les mêmes conditions, on injecte du glycocolle dans les veines, du lactate ou du citrate d'ammonium dans le péritoine, on observe chez les Chiens à fistule porto-cave une quantité d'ammoniac dans le sang, plus élevée et plus persistante que chez les animaux normaux. Monguio et Kraus ont encore constaté que l'injection parentérale d'un sel ammoniacal ou d'un acide aminé, comme le glycocolle, n'augmente pas la quantité d'ammoniac contenue dans le sang chez un Chien bien portant ; mais une augmentation se produit si on a provoqué chez l'animal des troubles hépatiques.

Tous ces faits sont confirmés par les expériences qui ont consisté à supprimer une partie ou la totalité du foie.

Quand on a réséqué la moitié ou les trois quarts de la glande, la régénération se fait en 36 jours environ. A la suite de l'opération, Meister vit diminuer le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total ; les matières extractives devinrent plus abondantes et le rapport de leur azote à l'azote total augmenta parallèlement. Ainsi l'extirpation partielle du foie est suivie d'une transformation incomplète de l'azote excrémentitiel et

l'urée diminue d'autant plus, que la résection de la glande est plus étendue.

Pavlov et Nencki extirpent totalement le foie sur le Chien, après avoir pratiqué une anastomose porto-cave. La survie ne dépasse pas quelques heures, mais elle est suffisante pour qu'on puisse constater une diminution de l'urée dans le sang et une augmentation de l'ammoniac. Dans les expériences de Perroncito la quantité d'urée est tombée 0,028 et même 0,017 o/o. Utilisant leur méthode d'hépatectotomie, Bollmann, Mann et Magath concluent que le foie est le foyer principal sinon exclusif de la formation de l'urée. L'ammoniac administré à des Chiens dont le foie a été extirpé, passe en totalité dans l'urine ou se dépose dans les tissus, sans être converti en urée. Mais la formation d'ammoniac dans les reins, qui dépend de l'équilibre acido-base, n'est pas modifiée. Le foie n'a donc pas d'influence sur la fonction du rein. Aussi l'administration de l'urée aux Chiens hépatectomisés produit-elle une augmentation de l'ammoniac urinaire. Les acides aminés, l'acide urique, la créatine sont sans influence.

Parnas et Klisiecki ont montré que la transformation intrahépatique de l'ammoniac en urée exige l'intervention de l'oxygène. Ils compriment chez des Lapins l'artère hépatique ; 35 minutes plus tard, l'azote ammoniacal du sang artériel est passé de 0,03 à 0 mgr. 08 o/o. C'est bien l'anoxémie qui intervient, car la proportion d'ammoniac augmente également chez les animaux respirant dans un air pauvre en oxygène et chez ceux dont on comprime la trachée. Chez un Lapin, dont la trachée était comprimée, l'azote ammoniacal du sang monta, au bout de 16 minutes, de 0,03 à 0,48 o/o. Ainsi s'explique l'augmentation énorme de l'ammoniac sanguin, au cours de l'agonie, quelle qu'en soit la cause.

L'ammoniac qui prend naissance dans l'organisme, ne reste pas à l'état de base libre. Il s'unit aussitôt à l'acide carbonique pour donner du carbonate d'ammonium. Or, il est classique d'admettre que, dans le foie, le carbonate d'ammonium donne de l'urée, en passant par le stade intermédiaire de carbamate. Une double déshydratation rend compte du phénomène :

$$CO\begin{matrix}\diagup O.NH^4 \\ \diagdown O.NH^4\end{matrix} \longrightarrow H^2O + CO\begin{matrix}\diagup O.NH^4 \\ \diagdown NH^2\end{matrix} \longrightarrow H^2O + CO\begin{matrix}\diagup NH^2 \\ \diagdown NH^2\end{matrix}$$

Carbonate d'ammonium — Carbamate d'ammonium — Urée

Pavlov et Nencki ont longuement insisté sur l'importance du carbamate d'ammonium, qui expliquerait tous les accidents consécutifs à la fistule porto-cave. Ils ont montré que les carbamates, aussi bien celui de sodium que celui d'ammonium, sont toxiques et que l'acide carbamique se transforme en urée dans le foie. C'est ce qu'on peut constater en utilisant le carbamate d'éthyle (uréthane). En transformant le carbamate d'ammonium en urée, le foie protégerait l'organisme contre une

substance toxique, qui deviendrait un corps utile, l'urée étant un diurétique physiologique.

La conception de Pavlov et Nencki s'appuyait sur des dosages pratiqués avec des méthodes peu précises. Les chiffres d'ammoniac qu'ils donnent sont beaucoup trop élevés. On peut même émettre des doutes sur la présence de l'acide carbamique chez les êtres vivants. On se trouve ainsi conduit à chercher une autre théorie.

Dumas et Cahour avaient pensé qu'une simple oxydation des albumines pouvait expliquer la production de l'urée. Béchamp développa cette idée, mais sa théorie n'eut pas de succès. Elle a été reprise par Hofmeister qui obtint de l'urée en faisant agir du permanganate de potassium sur du blanc d'œuf, de la gélatine et des acides aminés. Il admit que l'urée se forme par oxydation du groupe C — NH^2 de l'acide aminé et fixation d'un deuxième groupement NH^2.

Les expériences de Fosse établissent qu'en oxydant par le permanganate de potassium un mélange de sulfate d'ammonium et d'un hydrate de carbone (glucose, lévulose, saccharose, dextrine, amidon, inuline), d'aldéhyde formique ou de glycérol, on obtient de l'urée. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils établissent une nouvelle relation entre la glycogénie et les diverses fonctions du foie. Or le rôle du glycogène semble réel. Abderhalden a montré que l'ingestion d'acides aminés chez le Chien à jeun, est suivie d'amino-acidurie. Si on fait ingérer en même temps des glucides, l'excrétion des amino-acides diminue. Les expériences de Monguio et Krause déposent dans le même sens (1). On soumet des Chiens normaux à une alimentation carnée, l'ammoniac monte dans le sang à 0,10 et même 0,24 : on donne des glucides et il tombe à 0,011 et 0,06. Si l'on opère sur des Chiens auxquels on a pratiqué la fistule porto-cave, l'ammoniac du sang atteint 0,91 et même 1,4 ; il suffit d'administrer 20 centimètres cubes d'une solution de glucose à 50 o/o, pour le voir tomber en 1/2 heure à 0,5. Ainsi le glucose ou, pour mieux dire, le glycogène, semble capable d'intervenir dans la production de l'urée.

Si les déductions qu'on peut tirer des expériences de Fosse semblent légitimes, il faut reconnaître cependant que l'oxydation au contact du glucose ne constitue pas un processus général. On doit donc chercher un autre mécanisme.

Les travaux de Krebs et Henseleit (2) ont donné la solution du problème. Ils ont fait connaître le rôle primordial dévolu à l'arginine ou acide guanidine-diamino-valérianique, le constituant primordial des protéines, qui se trouve aussi à l'état libre dans le foie. Le groupement guanidique de l'arginine est facilement détaché sous l'influence d'un

(1) J. Monguio und F. Krause. Ueber die Bedeutung des NH^3— Gehaltes der Blutes für die Berteilung der Leberfunktion. *Klin. Wochenschrift*, 1934, p. XIII, pp. 1142-1147.

(2) H. A. Krebs und K. Henseleit. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Zeitschrift f. physiolog. Chemie*, 1932, t. CCX, pp. 33-66. — *Klin. Wochenschrift*, 1932, t. XI, pp. 757-759; pp. 1137-1139.

ferment, l'*arginase*, découvert par Kossel et Dakin, et abondamment répandu dans le tissu hépatique. Il formera aussitôt de l'urée, tandis que l'arginine ainsi amputée fera place à un nouvel acide aminé, l'ornithine ou acide diamino-valérianique :

$$NH = C \begin{cases} NH^2 \\ NH - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \underset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle NH^2}{}} CH - COOH + H^2O \end{cases}$$

Arginine
(ac. guanidine-diamino-valérianique)

$$\longrightarrow O = C \begin{cases} NH^2 \\ NH^2 \end{cases} + NH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \overset{NH^2}{CH} - COOH$$

Urée — Ornithine
(ac. diamino-valérianique)

Cette source d'urée serait peu importante si l'ornithine n'avait la propriété de fixer de l'ammoniac et de l'acide carbonique pour donner naissance à un nouvel acide aminé, la citrulline, qui va être un générateur d'urée. L'expérience démontre en effet qu'en présence d'ornithine, d'ammoniac et d'acide carbonique, le foie donne 30 fois plus d'urée que n'en donnerait l'azote contenu dans l'ornithine. Voilà comment Krebs et Henseleit ont été conduits à considérer l'ornithine et la citrulline comme des catalyseurs d'ammoniac et d'acide carbonique. L'ornithine fixe une molécule d'acide carbonique et une molécule d'ammoniac pour donner de la citrulline ; la citrulline à son tour fixe une molécule d'ammoniac et reconstitue de l'arginine. C'est ce qu'on peut exprimer par les formules suivantes :

arginase — H^2O

$$HN = C \begin{cases} NH^2 \\ NH - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \overset{NH^2}{CH} - COOH \end{cases}$$

Arginine
$C^6 H^{14} N^4 O^2$

$$O = C \begin{cases} NH^2 \\ NH^2 \end{cases}$$

urée

$$NH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \overset{NH^2}{CH} - COOH$$

Ornithine
$C^5 H^{12} N^2 O^2$

H^2O ← ← CO^2, NH^3

$$O = C \begin{cases} NH^2 \\ NH - CH^2 - CH^2 - CH^2 - \overset{NH^2}{CH} - COOH \end{cases}$$

Citrulline
$C^6 H^{13} N^3 O^3$

H^2O ← ← NH^3

Ainsi l'ornithine et la citrulline, prenant chacune une molécule d'ammoniac, reconstituent le groupement guanidique de l'arginine et permettent la formation d'une molécule d'urée. Le processus peut continuer indéfiniment, puisqu'il ne se produit aucun déficit.

Il est intéressant de remarquer que le foie des Reptiles et des Oiseaux ne renferme pas d'arginase. L'étude des diverses espèces animales confirme la relation entre la présence de l'arginase et la formation de l'urée. C'est ce qu'on dénomme aujourd'hui la « Loi de l'arginase » de Clementi.

Applications cliniques. — De nombreuses observations cliniques démontrent la fréquence des albuminuries et surtout des albumosuries au cours des affections hépatiques.

Les albuminuries d'origine hépatique ont été peu étudiées. Leur réalité semble établie par les expériences qui démontrent le pouvoir protéopexique du foie et son action sur les albumines hétérogènes. C'est aux troubles de cette fonction qu'on attribue le développement des crises hémoclasiques d'origine alimentaire. C'est aussi par une insuffisance protéopexique du foie qu'on a essayé d'expliquer le développement de l'urticaire, de quelques formes d'asthme, des œdèmes de Quincke, des états migraineux.

L'albumosurie se produit dans les conditions les plus diverses ; elle peut même s'observer chez des gens en apparence bien portants, surtout dans les périodes post-prandiales. On en admet généralement quatre variétés désignées sous les noms caractéristiques d'hématogène, entérogène, hépatogène et néphrogène. Mais il semble que dans la plupart des cas, sinon dans tous, le passage des albumoses dans l'urine soit lié à un trouble hépatique.

Pour compléter l'étude de l'albumosurie, on a fait des recherches comparatives sur l'albumosémie. La question devient plus complexe, car on discute encore sur ce qui se passe à l'état normal.

Abderhalden affirme que le sang normal ne contient pas d'albumose. Erik Wolff y trouve 0,31 à 0,40 0/00. D'après Achard et Feuillé la proportion est de 0,05 ; elle serait, d'après Hiller et van Slyke, de 0,18 à 0,23. En désalbuminant le sang au moyen du réactif de Tanret, Piéchaud et Aubertin (1) ne trouvent pas d'albumose dans le sang des gens bien portants : ils en décèlent dans les cas d'affections hépatiques. Cette conclusion n'est pas acceptée par Chevallier (2) qui, opérant par les mêmes méthodes, conclut que l'hyperalbumosémie est liée le plus souvent à une destruction des leucocytes. Il est d'accord avec Piéchaud et Aubertin pour admettre qu'il n'y a pas de rapport constant entre l'hyperalbumosémie et l'albumosurie. Celle-ci serait sous la dépendance d'un trouble rénal.

(1) Piéchaud et Aubertin. Albumosémie et albumosurie. *Annales de médecine*, mai 1924, p. 587.

(2) Chevallier. Les albumoses du sang. *Revue de Médecine*, 1926, p. 131.

Il semble plus simple et plus pratique d'étudier les modifications de l'excrétion uréique. Pour faire une appréciation exacte, il faut tenir compte de l'alimentation ou, ce qui est préférable, il faut établir le rapport de l'azote uréique à l'azote total. Le trouble de la fonction uréopoétique a pour conséquence de laisser une grande quantité de déchets azotés quitter l'organisme sous une forme moins parfaite que l'urée. A l'état normal le rapport $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}}$ est de 82 à 86, pouvant s'élever parfois à 90 o/o. Le rapport est nettement influencé par la quantité et la qualité des aliments ingérés. Il s'abaisse d'autant plus que l'individu se nourrit davantage, sans toutefois tomber au-dessous de 80 ; il augmente après ingestion d'une grande quantité d'eau. D'après Desgrez et Ayrignac, il est plus bas avec le régime végétal qu'avec le régime lacté ou carné.

Les affections du foie amènent une diminution notable. Dans les cirrhoses le rapport tombe à 77 ou 75 et quelquefois à 70, quand la cellule est profondément touchée ; dans l'ictère grave par exemple, il varie de 71 à 52 et peut même, dans l'intoxication phosphorée, s'abaisser à 44.

Chez le nourrisson le rapport $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}} = 0{,}90$ et 0,91. Dans les gastro-entérites aiguës qui doivent guérir, il est peu modifié, tandis qu'il tombe à 0,80 ou même à 0,75 et 0,70 dans les cas graves ou dans les formes traînantes, s'accompagnant de troubles hépatiques.

Les modifications du métabolisme azoté entraînent la production exagérée d'ammoniac, comme l'ont reconnu Hallervoden et Stadelmann, et une élimination souvent considérable par l'urine. A l'état normal, le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total est de 2 à 5 o/o. Dans les cirrhoses, il s'élève à 7 et 10 o/o, pouvant atteindre dans l'ictère grave, 5 à 18 o/o et même, 32 (Munzer) et 70 o/o (Weintrand).

L'analyse du sang donne quelques résultats intéressants. La quantité d'ammoniac qui normalement n'est que de 0 mgr. 25 par litre (Parnas) peut s'élever à 1 milligramme (M. Labbé). Pour explorer l'état fonctionnel du foie, von Caulaert, Deviller et Helff font ingérer 5 à 10 grammes de chlorure d'ammonium. La quantité d'ammoniac sanguin s'élève à 3 et 5 milligrammes o/oo et se maintient au-dessus de la normale pendant 7 ou 8 heures. L'épreuve n'est pas tout à fait inoffensive : on a observé plusieurs fois, de l'agitation, de la somnolence et même un état sub-comateux.

Partant de ces résultats, on a voulu attribuer à un trouble hépatique secondaire, l'ammoniémie des néphrites.

Chez les brightiques, comme chez les cirrhotiques, le coefficient $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}}$ s'abaisse (Morel et Mouriquand) ; il varie de 0,22 à 0,5. L'azote résiduel augmente proportionnellement à l'insuffisance hépatique. En opérant sur le sérum sanguin, Brodin trouve que de 0,1 o/oo, chiffre normal, l'azote résiduel monte à 0,2 et 0,25 chez les malades atteints d'ictère catarrhal, de cirrhose, de cancer hépatique.

Ces résultats sont intéressants, mais leur interprétation est délicate.

Rien ne prouve que, dans les affections hépatiques ou rénales, l'ammoniémie dépende d'une insuffisance du foie, qui serait incapable de transformer l'ammoniac en urée. Au cours des processus morbides qui atteignent le foie et le rein, un excès d'acides se produit dans l'organisme. Ainsi se constitue l'état bien connu sous le nom d'acidose. L'ammoniac sert à neutraliser les acides ; loin de constituer un corps dangereux, il joue un rôle utile ; combiné aux acides, il empêche un changement trop considérable des réactions humorales. Pendant la traversée du rein une dissociation se produit. Une certaine quantité de sels ammoniacaux est décomposée ; les acides mis en liberté passent dans l'urine et l'ammoniac reste dans l'organisme pour neutraliser le nouvel excès d'acides. Si on donne au sujet du bicarbonate de soude, on voit baisser le taux de l'ammoniac ; on n'a pas amélioré le fonctionnement du foie, mais on a fourni une base qui a neutralisé les acides. Réciproquement si on fait ingérer un sel ammoniacal, on observe souvent une transformation en urée comme à l'état normal (Ingelrans et Dehon), ce qui démontre que le foie conservait son action uréopoétique et que l'excès d'ammoniac était bien dû à l'acidose.

On a pu soutenir que, dans certains cas, l'amomniac se trouve en excès et qu'en face de l'acidose, il faut décrire une alcalose. Chez les Chiens porteurs d'une fistule d'Eck, les accidents devraient être attribués non pas aux sels ammoniacaux, mais à l'alcalose, car les urines sont fortement alcalines et restent alcalines, même après un régime exclusivement carné (Fischer).

Le rôle considérable que joue le foie dans la transformation des acides aminés a conduit à rechercher la valeur séméiologique de l'amino-acidurie. Depuis longtemps on savait que les affections hépatiques font monter l'excrétion de la leucine et de la tyrosine par l'urine. On se contentait d'apprécier l'excès de ces deux substances par l'examen microscopique. Actuellement, on utilise la méthode de Sörensen, modifiée par Ronchèse.

L'expérimentation a établi la valeur séméiologique de l'amino-acidurie (1).

Lorsqu'on détermine chez le Cobaye et le Lapin des hépatites toxiques aiguës au moyen du phosphore, du chloroforme ou du tétrachloréthane, l'analyse de l'urine indique une augmentation de l'azote titrable au formol, azote des amino-acides, et une élévation du coefficient de Maillard. L'ammoniurie est légère ; l'amino-acidurie est intense. C'est ce que montrent les chiffres suivants, empruntés au travail de Meersseman :

(1) F. Meersseman, J. Dorche, E. Joet et P. Duson. Recherches sur l'insuffisance hépatique expérimentale. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXIV, p. 180. — F. Meersseman et M. Berger. *Id.*, *Ibid.*, t. CXXVI, pp. 1024-1028.

Cobaye :

Cobaye	*N titrable au formol*	*Ammoniac*	*Acides aminés*	*Coefficient de Maillard*
Normal I.	0,014	0	0,014	0,5
— II.	0,040	0	0,040	0,9
Intoxiqué I	2,730	0,028	2,702	43,6
— II	2,430	0,014	2,416	50

Lapin :

Normal.	0,02	0	0,02	1
Intoxiqué	1.7	0,098	1,602	16,9

Par comparaison, Meersseman et Berger ont étudié ce qui se passe chez les Carnassiers. Ils ont choisi, pour sujet d'expérience, le Furet et ont constaté sous l'influence de l'intoxication phosphorée, une augmentation parallèle des acides aminés et de l'ammoniac, le rapport entre ces deux groupes azotés restant voisin de la normale.

Ainsi chez les Herbivores, l'insuffisance hépatique aboutit à une élimination exagérée d'acides aminés, sans modification notable de l'ammoniac. Chez les Carnassiers, le résultat est différent. On ne peut attribuer l'excès d'ammoniac à une déficience de la fonction uréopoétique du foie, car l'insuffisance de cette fonction se manifesterait chez les Herbivores et chez les Carnassiers. De cette remarque, Meersseman conclut que l'excès d'ammoniac est d'origine rénale ; car chez les Herbivores le rein ne fabrique pas d'ammoniac pour saturer les acides. On peut donc conclure que l'amino-acidurie est le véritable test de l'insuffisance hépatique ; l'ammonium, étant d'origine rénale, n'en est qu'un témoin indirect.

L'élimination des acides aminés par l'urine oscille normalement entre 0,1 et 0,3 par 24 heures. Dans les cas de cirrhose hépatique, de cancer du foie, d'ictère catarrhal ou d'ictère grave, elle s'élève à 0,5 et 0,9. Le rapport de l'azote des acides aminés à l'azote total varie suivant les régimes. D'après Bith, il est de 0,8 dans le régime végétal, de 1,3 o/o dans le régime lacté et s'élève à 3 et 5 o/o sous l'influence du régime carné. Dans la cirrhose, malgré le régime lacté auquel les malades sont soumis, le rapport oscille entre 2,5 et 5 o/o et, dans les affections destructives du foie, il peut atteindre 8 et même 12 o/o.

Pour mieux mettre en évidence l'état fonctionnel du foie, Glässner a proposé de faire ingérer au malade des acides aminés. Il faisait prendre 5 grammes de glycocolle. Frey conseille 10 à 20 grammes d'un mélange de glycocolle, alanine et acide aspartique. Hœsch et Ch. Sievert ont eu recours à l'injection intraveineuse de glycocolle. Chez l'Homme normal, l'azote aminé libre revient en 30 minutes à la normale, tandis que l'azote aminé combiné subit une ascension pouvant atteindre 100 o/o. Dans les cas d'insuffisance hépatique, l'azote aminé libre est encore en excès au bout de 2 heures ; mais l'azote aminé lié n'augmente pas.

On note, en même temps, une augmentation de l'urée, atteignant 50 o/o chez les individus normaux ; chez les malades, l'urée ne varie pas.

Dans la pratique courante, il suffit, suivant le procédé de Marcel Labbé et Bith, d'étudier l'amino-acidurie après avoir fait ingérer 20 grammes de peptones. Chez les sujets normaux, le rapport de l'azote aminé à l'azote total ne change pas. Au cours de l'ictère catarrhal, l'épreuve est généralement négative. Dans la cirrhose de Laënnec, le résultat varie suivant la période. Dans la cirrhose tuberculeuse, la proportion de l'azote aminé est le plus souvent augmentée. Au cours du cancer hépatique, les résultats ont été variables : positifs dans un cas de Labbé et Bith et dans deux cas de Masuda, négatifs dans les cas de Glässner.

On peut aussi doser les acides aminés dans le sérum. Chez l'Homme normal, l'azote titrable au formol est, d'après Morel et Mouriquand, inappréciable, si l'on opère après désalbumination. Mais si l'on fait le dosage sans se débarrasser de l'albumine, on trouve de 0,1 à 0,4 et le rapport avec l'azote total est compris entre 0,05 et 4 o/o. Une augmentation de l'azote titrable au formol et un abaissement du coefficient azotémique traduisent une insuffisance hépatique. Une élévation rapide de l'azote aminé comporte un mauvais pronostic et acquiert ainsi une certaine importance.

Brodin a dosé l'azote résiduel du sérum et a constaté que chez les sujets normaux, la quantité est toujours inférieure à 0 gr. 1 par litre. Elle s'élève dans les affections hépatiques et atteint 0,12 à 0,25 dans les cirrhoses cardiaques ; 0,12 à 0,16 dans les cirrhoses atrophiques ; 0,12 à 0,20 dans les ictères catarrhaux, les angiocholites, le cancer du foie. Au contraire, dans la colique hépatique, sans infection, les chiffres restent normaux.

ACTION DU FOIE SUR LES NUCLÉOPROTÉIDES

L'acide urique est l'aboutissant principal des transformations que les nucléo-protéides subissent dans l'organisme. Sous l'influence des ferments digestifs et des ferments répandus dans les organes, les nucléo-protéides des noyaux cellulaires sont décomposées et donnent une albumine et de la nucléine. La nucléine est attaquée, à son tour, par une protéase, qui ne semble pas plus spécifique que la précédente : elle enlève une albumine et laisse de l'acide nucléique. L'acide nucléique est formé par l'union de quatre composés dénommés des nucléotides : il peut donc être considéré comme un tétranucléotide. Chaque nucléotide comprend un reste d'acide ortho-phosphorique, PO^4H^3, un sucre, une base azotée.

Le dosage du phosphore nucléinique contenu dans le foie et le rap-

port du phosphore nucléique au phosphore total ont été établis par Marguerite Hinglais :

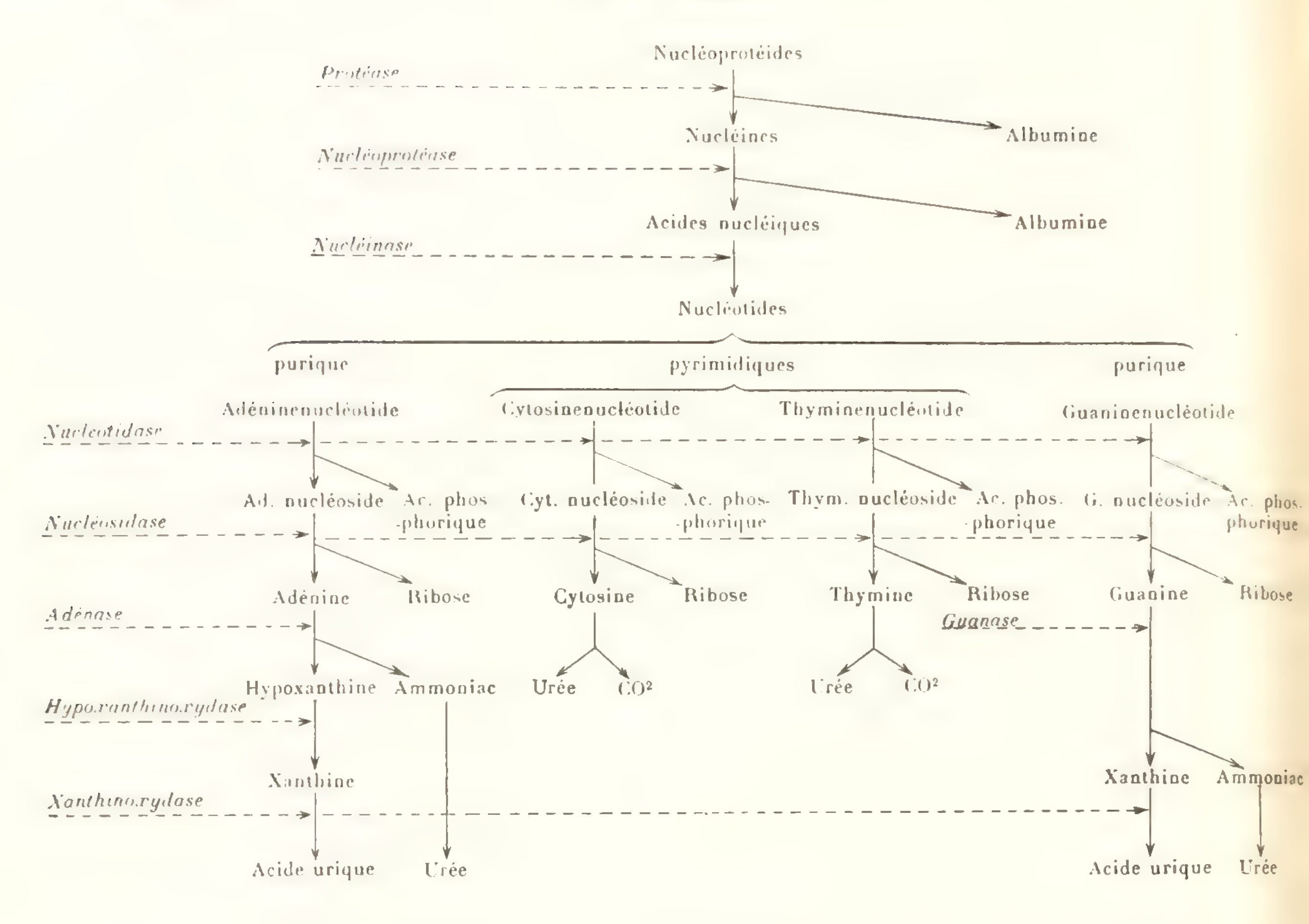
	Ph. nucléique pour 100 grammes de tissu sec	Rapport Ph. nucléinique / Ph. total
Cheval	0,160	15,7
Porc	0,250	20,8
Bœuf	0,119	8,75
Mouton	0,138	11,3

Les nucléotides sont mis en liberté par un nouveau ferment, la *nucléinase*. Chacun d'eux est constitué de la façon suivante : l'acide phosphorique estérifie le sucre, qui est un pentose *d*-ribose ou *d*-ribodésose ; la base est une base purique ou pyrimidique qui est reliée au pentose. L'acide nucléique étant un tétranucléotide contient quatre bases ; deux bases puriques, l'adénine et la guanine, placées aux deux extrémités ; deux bases pyrimidiques, la cytosine et la thymine, placées au centre. Cette constitution a été représentée par Levene de la façon suivante :

```
HO\
   PO — Ribose — Adénine

HO — PO — Ribose — Cytosine
       \
HO — PO — Ribose — Thymine
       \
HO
  >PO — Ribose — Guanine
HO/
```

Sur les nucléotides agit un ferment, la *nucléotidase* de Levene, qui rentre dans le groupe des phosphatases et détache l'acide phosphorique, transformant les nucléotides en nucléosides. Un autre ferment intervient, la *nucléosidase* qui sépare les sucres des bases puriques ou pyrimidiques. Les deux bases pyrimidiques, après une série de transformations, donnent finalement de l'urée et de l'acide carbonique. Quant aux bases puriques, elles sont désaminées par une *désaminase, adénase* ou *guanase* ; de l'ammoniac est mis en liberté qui donnera de l'urée ; l'adénine sera transformée en hypoxanthine, qui subira une oxydation pour aboutir à la xanthine ; la guanine donnera directement de la xanthine ou dioxypurine. C'est alors qu'intervient un dernier ferment, la *xanthinoxydase*, qui transformera la dioxypurine en trioxypurine ou acide urique. Nous avons établi un tableau schématique qui permettra de suivre toutes ces transformations.



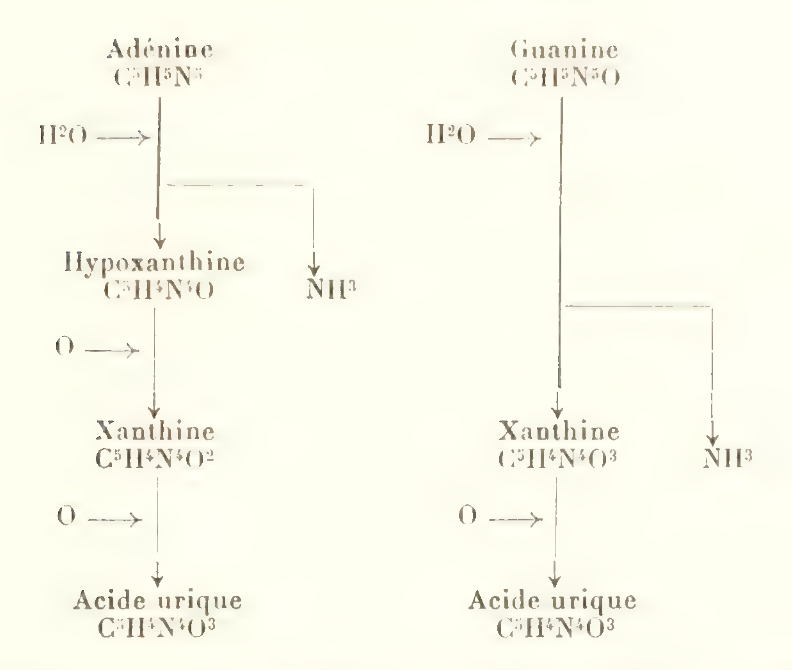
Des quatre nucléotides, le plus important est l'adénine-nucléotide, encore dénommé acide adénylique. Il est constitué de la façon suivante :

```
                          ┌──────── O ────────┐
N═ C — NH²                │   OH   OH         │
|   |                     │   |    |          │       /OH
CH  C — N ————————————— C — C  —  C  —  C — CH²O — P ═O
||  ||    \CH             |   |    |    |             \OH
N — C — N//               H   H    H    H
   Adénine                     Ribose          Ac. phosphor.
                         Acide adénylique
```

En plus des nucléotides groupés pour former l'acide nucléique, il existe dans l'organisme des nucléotides libres. Le plus important de ceux-ci se trouve à l'état de pyrophosphate de l'acide adénylique. Ce composé a été isolé à l'état de sel de magnésium. On l'a trouvé d'abord dans la levure et les muscles, on l'a retrouvé dans le foie. Il agit comme une cozymase et semble jouer un rôle dans les transformations du glycogène.

Haase a trouvé dans le foie du Lapin et dans le foie du Porc une *adénylpyrophosphatase*, qui dédouble l'acide adénylpyrophosphorique en acide adénylique et acide pyrophosphorique ; le *p*H optimum est 9.

L'évolution des bases puriques peut être représentée par des formules très simples :



Les divers ferments qui assurent ces transformations sont répandus dans tous les organes ; mais ceux qui agissent sur les bases puriques sont surtout abondants dans le foie.

La constitution chimique de l'acide urique permet de considérer cette substance comme une diuréide, formée par l'accolement de deux restes d'urée $O = C\begin{smallmatrix} NH - \\ NH - \end{smallmatrix}$ à une chaîne carbonée en C^3.

On peut, en effet, réaliser la synthèse de l'acide urique en condensant deux molécules d'urée. C'est ce qu'a démontré Horbaczewsky en chauffant de l'urée avec de l'acide trichloracétique (ou de l'acide trichlorolactique) :

$$2CO(NH^2)^2 + C^3O^3.3HCl = C^5H^4N^4O^3 + 3HCl + 2H^2O.$$

Urée — Ac. trichlorolactique — Ac. urique

C'est ce qu'on peut représenter par la formule suivante :

```
        NH H     HO C = O
       /            |
O = C          +  H C OH      H HN
       \            |     +         > C = O
        NH H     Cl C Cl      H HN
                    |
                    Cl
 Urée                              Urée
        Ac. trichlorolactique

                  NH — C = O
                 /     |
   ⟶   O = C         C — NH
                 \     ||      > C = O + 3HCl + 2H²O
                  NH — C — NH
                    Ac. urique
```

Cette expérience semble reproduire ce qui se passe chez les Reptiles et les Oiseaux, la majeure partie de leurs déchets azotés étant excrétée à l'état d'acide urique. Ce corps représente chez l'Oiseau 60 à 70 o/o de l'azote total, alors que la proportion de l'urée ne dépasse pas 2 à 4 o/o.

Il est relativement facile d'extirper le foie des Oiseaux. Le système veineux de Jacobson, en établissant une large anastomose entre la veine porte et la veine cave, empêche une congestion trop intense de l'intestin et permet une survie de 10 ou 12 heures. En opérant sur des Oies, Minkowski a constaté qu'après l'extirpation du foie, l'urine devient claire et acide ; l'acide urique diminue et du chiffre normal 70 tombe à 6 et même à 3 o/o de l'azote total ; l'ammoniac augmente et, de 9-18 o/o, la proportion s'élève à 50 ou 60 o/o. En même temps l'urine contient de l'acide lactique et Minkowski fait remarquer que ce corps se trouve dans une proportion équivalente à l'ammoniac excrété. Le résultat est fort intéressant, car l'acide lactique et l'ammoniac peuvent provenir tous deux de la désassimilation des albumines et, en se combinant, sont capables de former de l'acide urique :

$$2CO\left\langle\begin{matrix}O.NH^4\\O.NH^4\end{matrix}\right. + C^3H^6O^3 + 3O = C^5H^4N^4O^3 + 9H^2O$$

Carbonate d'ammonium — Acide lactique — Acide urique

Kowalewski et Salaskin ont vu le lactate d'ammonium se transformer en urate, quand ils l'ont fait circuler à travers le foie d'un Oiseau. Wiener a soutenu que beaucoup d'autres substances ayant une chaîne de trois carbones, forment avec l'ammoniac, de l'acide urique : tels sont les acides malonique, tartronique, mésoxalique ; il en serait de même du glycérol.

Pour accomplir ces « synthèses à but excrétoire », le foie transformerait tous ces corps à trois carbones en acide dialurique, lequel en s'unissant à l'urée, donnerait de l'acide urique. Cette conception, développée par Wiener, s'appuie sur des expériences tendant à démontrer que l'urée injectée sous la peau d'un Oiseau, s'élimine à l'état d'acide urique, tandis qu'aucune modification ne survient si le foie a été extirpé.

Les recherches récentes de Schuler et Reindel (1), de Krebs et Benzinger (2) remettent en question la conception de Wiener, qui était déjà devenue classique. Elles démontrent que le foie et le rein des Oiseaux opèrent la désamination des acides aminés et, chez certaines espèces, accomplissent la synthèse de l'acide urique, au moyen de l'ammoniac. Ces résultats, établis par des expériences sur la Poule et sur l'Oie, ne

(1) W. Schuler und W. Reindel. Die Harnsäuresynthese im Organismus des Taube, ... der Henne-und der Gans. *Zeitschrift f. physiolog. Chemie*, 1933, CCXXI, pp. 209-231 ; pp. 232-240.

(2) Th. Benzinger und H. A. Krebs. Ueber die Harnsäuresynthese in Vogelorganismus. *Klin. Wochenschrift*, 1933, t. XII, pp. 1206-1208.

s'appliquent pas au Pigeon. Il y a, chez cet animal, une sorte de division du travail : le foie réalise, à partir de l'ammoniac, la synthèse d'un précurseur de l'acide urique que le rein transforme d'une façon définitive.

Par une méthode différente, Russo (1) arrive à une conclusion analogue. Du sang traversant un foie de Poule, préparé pour la circulation artificielle, gagne 66 o/o d'acide urique ; l'adjonction de lactate ou de tartronate d'ammonium au sang perfuseur est suivie d'une augmentation de 150 o/o, alors que l'adjonction d'urée est sans influence.

Les mêmes résultats s'appliquent aux Reptiles, du moins aux Reptiles terrestres, les Reptiles aquatiques ayant une excrétion azotée à prédominance uréique (2).

L'acide urique se forme dans le foie des Oiseaux, sous l'influence d'un ferment dont l'optimum d'action est à 40° et à $pH = 7,6$. D'après Edson, Krebs et Model (3), la synthèse se ferait en deux temps : le foie commencerait par fixer l'ammoniac provenant des acides aminés sur une molécule carbonée, d'ailleurs indéterminée, et donnerait ainsi de l'hypoxanthine : des oxydations ultérieures transformeraient l'hypoxanthine en xanthine et acide urique.

Nous avons dit que chez la Poule et l'Oie, le rein collabore à la formation de l'acide urique. On conçoit donc que chez ces animaux, une petite quantité d'urates puisse se former après extirpation du foie. V. Mach a vu, en effet, l'injection sous-cutanée d'hypoxanthine accroître l'excrétion de l'acide urique chez une Oie hépatectomisée.

Ajoutons que le foie des Oiseaux ne fabrique pas d'urée, comme G. Russo l'a démontré en faisant circuler à travers cet organe du sang chargé d'un sel ammoniacal.

Le foie des Mammifères exerce une action d'arrêt sur l'acide urique qui se trouve en excès dans le sang de la veine porte pendant la période digestive, surtout après l'ingestion d'aliments riches en nucléine. Chauffard, Brodin et Grigaut, analysant comparativement le sang qui entre dans le foie et le sang qui en sort, ont trouvé que le déficit peut atteindre 33 o/o.

Les recherches très précises de Garot (4) donnent les résultats suivants :

(1) G. Russo. L'ammoniaca come sostanza madre delle acido urico nel fegato di pollo sopravvivente. *Soc. ital. Biol. sper.*, 1933, t. VIII, pp. 123-127.

(2) On trouvera un excellent exposé de la question dans le mémoire de : Marcel Florkin. Formes de l'excrétion azotée des Animaux. *Soc. royale des Sc. médicales et naturelles*. Bruxelles, novembre-décembre 1935, pp. 71-84.

(3) N. I. Edson, H. A. Krebs and A. Model. The synthesis of uric acid in the avian organism. *Biochemical Journal*, 1936, t. XXX, pp. 1380-1385.

(4) L. Garot. L'uricémie dans ses rapports avec le métabolisme nucléoprotéique. *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, 1926, t. XXIV, pp. 556-571.

Chiens	V. porte	V. s.-hépat.	Quantité retenue	Coefficient d'arrêt
I. A jeun depuis 24 heures. .	0,0907	0,0866	0,0041	4,5 o/o
II. En digestion d'un repas apurinique.	0,1149	0,0845	0,0304	26,5 —
III. En digestion d'un repas carné (purinogène)	0,149	0,0962	0,0528	35,3 —

Ainsi l'uricopexie, peu marquée chez l'animal à jeun, est très intense pendant la période digestive, surtout après un repas riche en purines. D'autres dosages ont démontré que chez les animaux très jeunes, l'action d'arrêt est assez faible et parfois complètement nulle.

Chez les Mammifères comme chez les Oiseaux, le foie est capable de former de l'acide urique. Les analyses de Cloetta, Stokvis, Meissner démontrent qu'il contient bien plus d'acide urique que le sang ; les poumons et les muscles, d'après Meissner, n'en renferment que des traces. Mais tandis que la production de l'acide urique l'emporte chez les Oiseaux, c'est la destruction de ce corps qui prédomine chez la plupart des Mammifères. Dès 1860, Stokvis a montré que 20 à 30 grammes de foie de Chien, réduit en pulpe, font disparaître 0,3 à 0,6 de ce corps en l'espace de 18 heures. Le fait a été vérifié par Chassevant et Richet, Spitzer, Wiener, Battelli et Stern ; il est aujourd'hui incontestable et il est confirmé par Mann et Magath, qui ont constaté chez les Chiens auxquels ils avaient extirpé le foie, une augmentation progressive de l'acide urique éliminé par l'urine.

La transformation de l'acide urique est due à un *ferment uricolytique*, appelé encore *uricase*, qui se trouve dans le rein, les muscles et la moelle osseuse, mais est surtout abondant dans le foie. C'est un ferment instable qui est détruit à 50° et qui est facilement annihilé par les ferments protéolytiques. C'est un ferment oxydant qui n'agit qu'en présence de l'oxygène et provoque un dégagement d'anhydride carbonique. Batelli et Stern sacrifient un animal, Chien ou Lapin : aussitôt après la mort, ils retirent le foie ; s'ils ajoutent de 0,15 à 0,25 o/o d'urate de soude, ils observent une augmentation des échanges gazeux.

L'acide urique subit donc une oxydation. Quant aux produits de dédoublement auxquels il donne naissance, la discussion est ouverte. Trois hypothèses ont été émises : l'acide urique se transformerait en glycocolle, en allantoïne, en acide oxalique.

En injectant de l'acide urique à un Lapin, Hugo Wiener a vu augmenter le glycocolle de l'urine. Forssner et Ignatowski ont constaté que le glycocolle de l'urine est rejeté en quantité plus notable que normalement au cours des maladies qui s'accompagnent d'une production exagérée d'acide urique ; goutte, leucémie, affections hépatiques.

C'est surtout de l'allantoïne qui se produit aux dépens de l'acide urique.

L'allantoïne $C^4H^6N^4O^3$ est un diuréide glyoxylique dont on peut faire la synthèse en chauffant de l'acide glyoxylique COH — COOH avec deux molécules d'urée :

$$\begin{array}{lllll} & & NH^2 & NH^2 & \\ O\diagdown & & \diagup & | & \\ & C - COOH + 2 & CO & = OC & CO - NH \\ H\diagup & & \diagdown & | & | \quad\quad > CO + 2H^2O \\ & & NH^2 & HN - & CH - NH \\ \text{Acide glyoxylique} & & \text{Urée} & \text{Allantoïne} & \end{array}$$

Le rapport de l'acide urique avec l'allantoïne a été démontré en oxydant ce corps au moyen du permanganate de potassium :

$$\begin{array}{llll} HN - CO & & NH^2 & \\ | \quad\quad | & & | & \\ OC \quad C - NH & + O + H^2O = & OC \quad CO - NH & + CO^2 \\ | \quad\quad \| \quad\quad > CO & & | \quad\quad | \quad\quad > CO & \\ HN - C - NH & & HN - CH - NH & \\ \text{Ac. urique} & & \text{Allantoïne} & \end{array}$$

Si on fait ingérer à des Chiens des aliments riches en nucléine, du ris de Veau par exemple, on trouvera dans l'urine une forte proportion d'allantoïne ; 94 à 97 o/o des bases puriques se transforment en cette substance ; le reste est rejeté à l'état d'acide urique (2 à 4 o/o) ou de bases puriques (1 à 2 o/o). Chez les Chiens auxquels on a pratiqué une fistule d'Eck, la proportion de l'allantoïne tombe à 87 et même 74 o/o, tandis que la proportion de l'acide urique s'élève à 12 et 25 ; la proportion des bases puriques reste entre 1 et 2,5. Quand chez le Chien, le Chat, le Lapin, le Porc ou le Bœuf on injecte des urates sous la peau ou dans les veines, on observe également une augmentation de l'allantoïne. Ce corps se produit en plus grande quantité après une injection dans la veine porte qu'après une injection dans les veines périphériques (Mendel et White). Le résultat est analogue quand on a recours à la circulation artificielle à travers le foie. Réciproquement l'acide urique injecté passe presque en totalité dans l'urine, quand le foie a été profondément lésé par le chloroforme ou par le phosphore (Williamson et Mann) ou quand il a été extirpé (Bollmann, Mann et Magath).

Si l'allantoïne est rejetée en nature, une partie peut donner de l'urée et de l'acide oxalique. Cette dernière réaction, sur laquelle nous reviendrons, est intéressante, l'oxalurie accompagnant fréquemment l'uraturie chez l'Homme.

De tous ces faits nous pouvons conclure que, chez la plupart des Mammifères, le foie détruit l'acide urique, donnant naissance à de l'allantoïne et, accessoirement, à du glycocolle et à de l'acide oxalique.

L'intervention du ferment uricolytique a été souvent invoquée pour expliquer différents troubles que la pathologie a fait connaître. Au cours des affections du foie, l'urine est souvent surchargée d'urates, et ce résultat peut être mis sur le compte de l'insuffisance hépatique. On a invoqué le même mécanisme pour expliquer le développement de l'uricémie goutteuse : chez les goutteux dont le foie est souvent atteint, le ferment uricolytique serait insuffisant et ne ferait plus subir à l'acide

urique ses transformations ultimes. On donnait ainsi de la goutte une explication très simple et très satisfaisante pour l'esprit.

Toutes ces conceptions pathologiques doivent être abandonnées, car le foie de l'Homme, pas plus d'ailleurs que ses autres organes, ne contient de ferment uricolytique. Les expériences de Wiechowski, Battelli et Stern, Miller et W. Jones sont concordantes sur ce point. Comme on peut objecter que les recherches poursuivies en dehors de l'organisme ne sont pas à l'abri de toute critique, il était indispensable de déterminer ce que devient l'acide urique dans le corps de l'Homme vivant. Si l'on ajoute à une ration alimentaire bien déterminée et exempte de purines, une quantité connue d'acide nucléique pur ou de bases puriques, on constate que la plus grande partie de l'azote ainsi introduit s'élimine à l'état d'urée ; l'excrétion de l'acide urique augmente dans des proportions variables, représentant de 7 à 50 et même 57 o/o de l'azote en excès ; le reste est rejeté à l'état de bases puriques et, pour une part minime, à l'état d'allantoïne. D'autres expériences ont été faites qui démontrent que l'allantoïne ne subit pas de modifications dans l'organisme de l'Homme. Ainsi, les nucléines et les bases puriques aboutissent chez l'Homme à la production d'acide urique et d'urée. Les deux corps semblent se former parallèlement. Il n'est guère probable que l'acide urique constitue un état intermédiaire entre les bases puriques et l'urée. Wiechowski en injectant l'acide urique sous la peau, Umber, Reszlauff en l'injectant dans les veines à l'état de sel de pipérazine, ont retrouvé dans l'urine 82 à 94 o/o de la quantité introduite. Levinthal a constaté, de son côté, en opérant avec la xanthine, que 81,5 o/o de l'azote contenu dans ce corps passent dans l'urine à l'état d'acide urique.

En poursuivant l'étude des transformations de l'acide urique chez les divers animaux, on est arrivé à reconnaître que la plupart des Mammifères sont des *uricolytiques*. La destruction de l'acide urique oscille, chez le Chien, entre 93 et 98 o/o. A un degré moindre, on peut citer le Cheval, 88 o/o ; les Marsupiaux, 79 ; l'Éléphant, 72. Tandis que les Chiens sont fortement uricolytiques, la race dalmatienne fait exception, le pouvoir uricolytique n'étant que de 32 o/o. Les Mammifères, qui sont incapables de transformer l'acide urique et méritent ainsi la dénomination d'uricostatiques, sont peu nombreux : ce sont l'Homme et les Singes anthropoïdes ; les autres Singes, y compris les Cynocéphales, ont un pouvoir uricolytique équivalent à 89 o/o. Le Lapin est un animal uricolytique, cependant on ne trouve pas dans son urine une quantité d'allantoïne correspondant à la quantité d'acide urique qui a disparu ; chez les autres Mammifères, la concordance est parfaite à 1 o/o près (Fosse). Il faut donc admettre chez le Lapin une évolution particulière, encore indéterminée.

Chez les Vertébrés poïkilothermes, Poissons et Batraciens, le foie pousse la dégradation de l'acide urique jusqu'à l'urée, l'ammoniac et l'acide oxalique. C'est ce qui a été nettement établi par J. Przylecki.

Les intéressantes recherches de Fosse et Brunel (1) permettent de suivre les diverses phases de cette évolution. Parmi les Poissons, les Sélaciens sont ceux dont le foie est le plus actif. Il opère au moyen de trois ferments, dont on peut démontrer et préciser l'action, en prenant du foie de Raie, le broyant, le traitant par l'alcool à 60°. Il suffit ensuite de le dessécher et de le pulvériser. La poudre ainsi obtenue agit énergiquement sur l'acide urique. Elle le transforme en urée en passant par les deux uréides glyoxyliques, allantoïne et acide allantoïque. Il se produit en même temps de l'acide glyoxylique. C'est ce qu'on peut exprimer par les formules suivantes :

$$\begin{array}{l} HN - CO \\ \;|\qquad\;\; | \\ OC \quad\; C - NH \\ \;|\qquad\;\; \| \qquad \rangle CO + O + H^2O + \textit{uricase} \longrightarrow CO^2 \\ HN - C - NH \\ \text{Acide urique} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \qquad\quad NH^2 \\ \qquad\quad\;\; | \\ + \quad OC \qquad CO - NH \longrightarrow H^2O + \textit{allantoïnase} \\ \qquad\quad\;\; | \qquad\quad | \qquad \rangle CO \\ \qquad HN - CH - NH \\ \qquad\quad \text{Allantoïne} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \qquad NH^2 \qquad\qquad\quad NH^2 \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad NH^2 \qquad CH(OH)^2 \\ \qquad\;\; | \qquad\qquad\qquad\;\; | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\; | \qquad\quad\; | \\ \longrightarrow OC \qquad COOH \quad CO \longrightarrow + 2H^2O + \textit{allantoïcase} \longrightarrow 2OC \quad + COOH \\ \qquad\;\; | \qquad\;\; | \qquad\qquad | \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\; | \\ \quad HN - CH - N \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad NH^2 \\ \quad \text{Ac. allantoïque} \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \text{Urée} \quad \text{Ac. glyoxylique} \end{array}$$

Les trois ferments sont spécifiques et leur optimum d'action à 39° est $pH = 7$.

Les Poissons téléostéens se divisent en deux groupes : les uns se comportent à peu près comme les Sélaciens et transforment l'acide urique en urée : seulement la transformation est moins rapide ; au bout de deux heures, elle est totalement achevée chez la Raie ; chez le Brochet elle n'atteint que 60 o/o. Parmi les Téléostéens uricolytiques, on peut citer la Truite, les divers Cyprinidés, le Brochet ; parmi les Poissons de mer, on ne trouve que le Maquereau. Les autres Poissons de mer, ainsi que les Anguillidés, ne poussent la dégradation de l'acide urique que jusqu'au stade d'acide allantoïque.

Chez les Sélaciens, l'urée se trouve en abondance dans le sang et les organes, car il assure l'équilibre osmotique avec le milieu ambiant, tandis que chez les Téléostéens, la pression osmotique est assurée par le chlorure de sodium.

(1) A. Brunel. Métabolisme de l'azote d'origine purique chez les Poissons et les Batraciens. *Société de Chimie biologique*, 1937, pp. 805-836 et pp. 1027-1036.

En poursuivant l'étude comparée de l'uricolyse, Przylecki (1) a trouvé un rapport remarquable entre le pouvoir uricolytique et la teneur du sang en acide urique. Ainsi chez les Poissons sélaciens qui sont uricolytiques, on trouve dans 100 grammes de sang, 0 mgr. 0029 d'acide urique. Chez les Téléostéens uricostatiques la proportion atteint 10,75. Mêmes différences chez les Mammifères : la moyenne est de 0,02 à 0,2 chez le Chien et 2 à 7 chez l'Homme. On peut rendre l'opposition plus marquée en injectant de l'acide urique. Si on en introduit 50 milligrammes par kilogramme chez les Sélaciens, l'élimination se fera en un court espace de temps, 6 à 14 heures : chez un Téléostéen uricostatique, elle exigera de 3 à 5 jours. Si l'on injecte dans les veines d'un Chien de 2 kilogrammes, 150 milligrammes d'acide urique, la teneur du sang montera aussitôt de 0,008 à 67. Au bout de 3 heures elle sera tombée à 0,07. Chez un Homme de 71 kgr. 8, l'injection de 1 gr. 5 a fait monter la proportion d'acide urique du sang de 4,7 à 20 mgr. 3. Au bout de 12 heures on trouvait encore 11 mgr. 8 ; il y en avait 7,5 après 24 heures, 5,3 après 72 heures et 4,9 après 96 heures.

Ces résultats fort intéressants montrent que chez le Chien, animal uricolytique, l'excès d'acide urique disparaît facilement et rapidement, en moins de 24 heures, tandis que chez l'Homme, qui est uricostatique, l'acide urique éliminé en nature sans subir de transformation, n'a disparu qu'en 4 ou 5 jours. Ainsi dans une expérience de Folin, un Homme de 69 kilogrammes reçoit 1 gr. 5 d'acide urique ; il excrète le surplus de la façon suivante : 517 milligrammes le premier jour, 145 le second et les 3 jours suivants, 71, puis 45 et enfin 21.

Cependant l'urine de l'Homme élimine de l'allantoïne, mais en faible proportion, quelques milligrammes en 24 heures. Ce corps ne semble pas avoir une source endogène. Il est dû à la résorption d'une certaine quantité d'allantoïne que produisent les bactéries de l'intestin aux dépens de l'acide urique. Chez les Mammifères uricolytiques la proportion est de 0,1 à 1 gramme.

L'acide urique étant, chez l'Homme, le terme ultime des transformations que subissent les nucléines, il est impossible d'attribuer l'uricémie pathologique et spécialement l'uricémie des goutteux à une insuffisance de destruction dans le foie. Il faut la rattacher soit à une production exagérée, ce qui est peu vraisemblable, car l'excès serait facilement éliminé par le rein ; soit à une insuffisance de cette glande, hypothèse qui peut s'appuyer sur les expériences d'Ebstein produisant la goutte chez les Oiseaux par la ligature des uretères ou par une lésion des reins au moyen de sels de plomb, expériences d'autant plus intéressantes qu'elles font immédiatement penser au développement de la goutte chez les vieux saturnins ; mais rien ne démontre que chez les goutteux la perméabilité rénale à l'acide urique soit diminuée. D'après

(1) J. Przylecki. La dégradation de l'acide urique chez l'homme est-elle un fait incontestable ? *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, août 1926, pp. 804-812.

Chauffard, Brodin et Grigaut, la goutte serait due à la formation d'acides uriques composés dont les molécules volumineuses seraient peu diffusibles. On revient ainsi à incriminer un trouble hépatique, la glande devenant incapable de faire subir aux composés de l'acide nucléique les transformations normales.

Un autre facteur a été mis en évidence par Brugsch et Rother (1) : c'est l'élimination de l'acide urique par la bile. En opérant sur la bile de l'Homme par un procédé d'ailleurs imparfait, Brugsch et Rother ont trouvé de 10 à 25 milligrammes d'acide urique par litre, c'est-à-dire en 24 heures. Harpender y a dosé dans un cas 43 milligrammes.

Garot a fait des recherches analogues sur le Chien, et a trouvé en moyenne de 0 gr. 025 à 0 gr. 051 par litre de bile. Ainsi le foie, comme le rein, contribue à l'élimination de l'acide urique et ce résultat nouveau comportera peut-être d'intéressantes déductions cliniques.

ACTION DU FOIE SUR LA CRÉATINE

On affirmait autrefois que la créatine ne provenait que de l'arginine. On sait aujourd'hui que d'autres acides aminés peuvent lui donner naissance, parmi lesquels le glycocolle et l'histidine. Une expérience de Terroine et M[lle] Bloy met ce résultat en évidence. Des injections de thyroxine provoquent une élimination anormale de créatine par l'urine ; or la créatinurie diminue si on donne du benzoate de soude qui fixe une partie du glycocolle.

Il est encore classique d'admettre que la créatine s'élimine à l'état normal sous forme de créatinine. Il semble démontré aujourd'hui que les deux substances évoluent parallèlement. Cependant une partie de la créatine se transforme en créatinine dans le foie ; son parenchyme en contient, d'après Beker, 20 mgr. 85 par 100 grammes de tissu frais, chez le Lapin, 29,32 chez le Bœuf, 16,71 chez le Porc.

La transformation de la créatine en créatinine s'explique par une déshydratation, que les acides accomplissent aisément en dehors de l'organisme :

$$\underset{\text{Créatine}}{HN = C\begin{cases} NH^2 \\ N - CH^3 \\ \mid \\ CH^2 - COOH \end{cases}} \quad = \quad \underset{\text{Créatinine}}{HN = C\begin{cases} NH \text{———}\rceil \\ N - CH^3 \;\; \mid \\ \mid \qquad\quad \mid \\ CH^2 \text{———} CO \end{cases}} + H^2O$$

La méthode des circulations artificielles met en évidence l'action du foie sur la créatine. En bloquant le système réticulo-endothélial du foie

(1) Brugsch und Rother. Die Rolle der Galle in Harnsaurestoffwechsel. *Klin. Wochenschrift*, 1922, t. II, p. 1495. — Die enterotropische Harnsaure, *Ibid.*, 1922, t. II, p. 1729.

par de l'encre de Chine, Muroaka a vu apparaître ou augmenter la créatinurie, tandis que la créatinurie diminuait.

Nitzescu et Goutzca ont constaté que, chez les sujets atteints d'affections hépatiques, la créatinurie s'observe dans 80 o/o des cas, la proportion dans les autres maladies étant de 20 o/o. Ils ont démontré l'influence du foie en injectant de la créatine ou en en faisant ingérer. L'injection de 0,5 ou l'ingestion de 1 gramme est suivie de créatinurie chez 80 o/o des malades atteints d'affections hépatiques, tandis que les sujets normaux n'en excrètent pas.

L'action du foie sur la créatine semble liée à la fonction glycogénique. C'est ce qui explique que le jeûne fasse apparaître dans l'urine de la créatine à côté de la créatinine ; l'ingestion de glucides fait disparaître la créatinurie, tandis que les graisses restent inefficaces. Si l'on injecte sous la peau d'un Chien bien nourri 200 milligrammes de créatine, on trouve dans l'urine 23 à 28 milligrammes de cette substance et 50 à 95 milligrammes de créatinine. En répétant la même expérience sur un Chien soumis à un jeûne prolongé, l'urine contient de 143 à 190 milligrammes de créatine (Pekelharing et van Hoogenhuyze). On comprend ainsi pourquoi la créatine passe dans l'urine au cours des maladies qui troublent la glycogénie hépatique, diabète grave, intoxication phosphorée, affections du foie et spécialement cancer du foie.

Brentano a publié une longue série d'expériences qui soulèvent un problème intéressant (1). Ce ne serait pas le glycogène hépatique qui assurerait la transformation de la créatine : ce serait le glycogène musculaire. En injectant à des Lapins de l'adrénaline ou du phlorizoside, en provoquant des convulsions, en ayant recours à l'intoxication oxycarbonée, il a pu établir un parallélisme entre la diminution du glycogène musculaire et le développement de la créatinurie. Il étend la conclusion de ses recherches expérimentales à la pathologie humaine. Ne pouvant recourir au dosage du glycogène musculaire, il en apprécie les variations par le taux de la lacticémie. Brentano a eu le tort de négliger complètement l'action du foie, mais il a soulevé un problème intéressant ; car le muscle joue un grand rôle dans le métabolisme de la créatine. Il faudrait reprendre la question et mieux préciser la part qui revient au muscle et au foie.

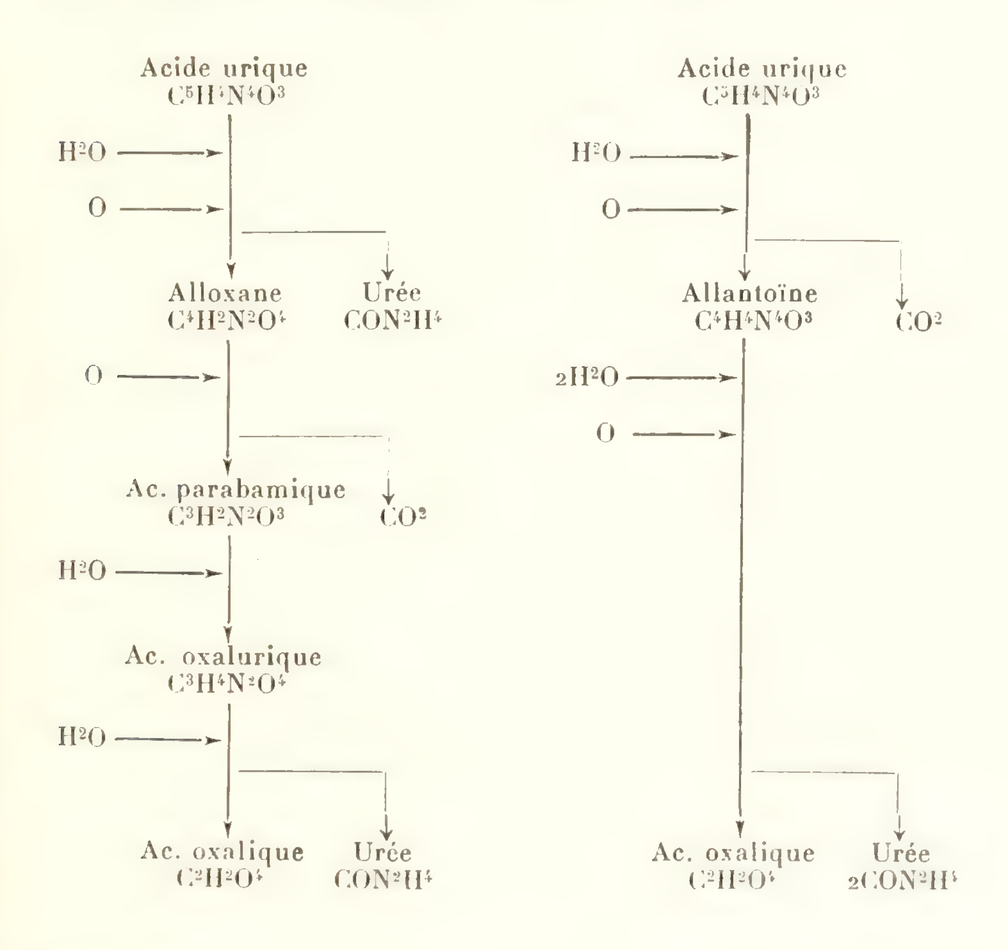
On a déjà recours à l'épreuve de la créatine dans l'étude des dystrophies musculaires progressives, des myosites et des myélites. L'intensité de la créatinurie provoquée correspond à l'intensité du processus dystrophique. Collazo et Cruz, à qui nous devons ces résultats, ont constaté que l'injection d'un extrait hépatique diminue l'élimination de la créatine. Aussi fait-il jouer, dans ces diverses manifestations, le rôle principal à une insuffisance hépatique.

(1) BRENTANO. Untersuchungen über die Entstehung der Kreatinurie. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1930, t. CLV, p. 21 ; 1931, t. CLXIII, p. 156. — *Zeitschrift f. klin. Med.*, 1932, t. CXX, p. 249 ; 1933, t. CXXIV, p. 237.

FORMATION ET DESTRUCTION DE L'ACIDE OXALIQUE DANS LE FOIE

Le foie semble jouer un rôle important dans la production et la transformation de l'acide oxalique. Celui-ci dérive facilement du glycose et aussi des albumines. Un excès de viande dans l'alimentation du Chien provoque de l'oxalurie. Ce sont surtout les nucléo-albumines qui semblent importantes. L'observation clinique démontrait depuis longtemps qu'il existe un certain parallélisme entre l'excrétion de l'acide urique et celle de l'acide oxalique, ces deux corps augmentant dans les mêmes états pathologiques.

La transformation de l'acide urique en acide oxalique se fait d'après deux types différents, selon que le foie est ou n'est pas capable de produire de l'allantoïne aux dépens de l'acide urique :



L'acide oxalique peut aussi provenir des lipides. Mori a constaté chez le Lapin, Andersen chez le Chien et chez l'Homme, que l'acide adipique, acide dioïque en C^6, augmente l'excrétion d'acide oxalique par l'urine. Une double β-oxydation peut rendre compte du résultat :

Acide adipique $COOH - \overset{\alpha}{CH^2} - \overset{\beta}{CH^2} - \overset{\beta}{CH^2} - \overset{\alpha}{CH^2} - COOH$

$+ O^2$ $+ O^2$

$COOH - COOH$

Ac. oxalique

$COOH - CH^2 —— CH^2 - COOH$

Ac. succinique

La production de l'acide oxalique semble localisée dans le foie et la rate. C'est ce qu'on peut démontrer par la méthode des circulations artificielles. Le sang du Chien renferme 3,6 à 4 milligrammes d'acide oxalique o/oo. La proportion ne s'accroît pas par une circulation intrahépatique prolongée pendant 1 h. 1/2. Si l'on ajoute 1 gramme d'acide parabamique, la teneur en acide oxalique s'élève à 50 et même 147 milligrammes. Si l'on refait la même expérience avec 1 gramme d'urate de soude, on obtient de 2 à 24 milligrammes d'acide oxalique.

Ces chiffres, que nous empruntons à l'important travail de Sarvonat, démontrent que le foie fabrique véritablement de l'acide oxalique, mais en fabrique dans une faible proportion. C'est que, en même temps qu'il lui donne naissance, il le détruit. Sarvonat a montré que cette destruction est très intense. Par la méthode des circulations artificielles il fait passer dans le foie, à plusieurs reprises, o gr. 5 d'oxalate neutre de sodium dissous dans 1 l. 1/2 de sang ; après 1 h. 1/2, il n'en trouve plus que 18 milligrammes o/oo. Dans une autre expérience, le sang qui renfermait 1 gramme d'oxalate dans 1 l. 1/2, n'en contenait plus que des traces après 1 h. 1/2.

Ainsi le foie exerce une action oxalicolytique extrêmement marquée. Il semble donc que l'acide oxalique ne constitue dans le métabolisme, qu'un stade intermédiaire : il est apparemment aussi vite détruit que formé, au moins dans les conditions physiologiques.

Il serait intéressant de rechercher ce que devient l'action du foie quand cette glande est lésée et de déterminer le rôle qu'elle joue dans le développement de l'oxalurie et de la lithiase oxalique. Mais nous n'avons pas trouvé de recherches poursuivies dans ce sens.

ACTION DU FOIE SUR LES SUBSTANCES AROMATIQUES

La décomposition de certains acides aminés met en liberté des substances aromatiques. Ainsi la tyrosine donne du crésol et du phénol ; le tryptophane du scatol et de l'indol. Il est classique d'affirmer que ces diverses substances s'éliminent par l'urine sous forme d'esters sulfo-conjugués. Mais on n'a pas démontré la réalité de la sulfo-conjugaison du scatol qui semble donner naissance à un chromogène et à des pig-

ments. Le phénol s'élimine par l'urine à l'état de phényl-sulfate de potassium, l'indol à l'état d'indoxyl-sulfate de potassium et, pour une petite part, à l'état d'indoxyl-glycuronate. Cette dernière combinaison n'est pas très solide et peut être facilement rompue par les bactéries de la putréfaction. Dans ces conditions, quand l'indoxyl-glycuronate est éliminé en excès, on peut voir les urines prendre spontanément une teinte bleuâtre.

L'estérification des substances aromatiques a pour résultat d'en diminuer la toxicité. L'indol injecté sous la peau d'un Lapin exerce une action strychnisante ; sulfo-conjugué, il est inoffensif (Wessely).

La glycurono-conjugaison se fait dans le foie. La sulfo-conjugaison, c'est-à-dire l'estérification par l'acide sulfurique provenant de la cystine, est une fonction générale à laquelle tous les tissus participent (Marenzi) ; mais le rein, l'intestin et le foie exercent l'action la plus énergique. S'ils n'en ont pas le monopole, car la sulfo-conjugaison du phénol se produit encore chez les Chiens éviscérés et néphrectomisés (Barac), le foie n'en conserve pas moins une importance considérable et par sa situation sur le trajet de la veine porte et par l'activité de ses cellules. Houssay a montré que le foie enlève l'indol à mesure que la veine porte le lui apporte et le transforme en indoxyle : cette transformation s'arrête après l'hépatectomie. D'accord avec tous ces résultats, les expériences de Lode établissent que chez les Chiens porteurs d'une fistule porto-cave, le lysol se sulfo-conjugue ; mais il provoque des accidents à des doses qui restent inoffensives chez les animaux normaux : c'est que la barrière initiale étant supprimée, une partie du lysol passe directement dans la circulation générale et exerce son action toxique avant que d'être ramenée au foie par les voies collatérales ou par l'artère hépatique.

Quelques expériences, parmi lesquelles celles de Herter et Wakeman, tendent à établir que le foie a la propriété de disloquer les molécules de phénol et d'indol. Barac a repris l'étude de la question : si l'on opère avec de la bouillie de foie et si on ajoute de l'indol, on constate une destruction de ce composé aromatique, qui peut atteindre 30 et 40 o/o. La purée de muscles exerce à peu près la même action.

Le foie possède encore la propriété de former de l'acide hippurique aux dépens du phénol, en faisant passer ce corps par le stade intermédiaire d'acide benzoïque et en unissant celui-ci à du glycocolle. Or le benzoate de sodium est toxique, l'hippurate de sodium ne l'est presque pas. Cette réaction se produit surtout chez les Herbivores, dont l'alimentation aboutit à un assez fort dégagement de phénol. Chez les Carnivores, chez le Chien notamment, c'est le rein qui donne naissance à l'acide hippurique.

XI

ROLE DU FOIE DANS LA COAGULATION DU SANG

La clinique a démontré depuis longtemps que les affections hépatiques provoquent fréquemment des hémorragies, qui relèvent d'une double cause : une altération des capillaires, facilement appréciable par le procédé du lacet ; une diminution de la coagulabilité sanguine qui aggrave tout écoulement de sang, car elle en prolonge la durée. C'est ainsi qu'on observe chez les cirrhotiques des épistaxis, des ecchymoses sous-cutanées, des hémorragies gastro-intestinales, celles-ci étant parfois assez abondantes pour entraîner la mort.

Mais les phénomènes sont plus complexes qu'on ne l'avait cru tout d'abord, car la rate joue un rôle important dans les troubles de la coagulation sanguine, comme dans beaucoup d'autres troubles observés au cours des cirrhoses. Les hémorragies des hépatiques ont donc été considérées parfois comme d'origine splénique. Ce qui tend à confirmer cette opinion, c'est qu'elles cessent souvent après extirpation de la rate.

Les faits cliniques étant toujours complexes, voyons quels sont les enseignements de l'expérimentation.

On sait que la coagulation du sang est essentiellement caractérisée par la transformation d'un colloïde dispersé qui se trouve dans le plasma, le fibrinogène, en un colloïde concrété, la fibrine. Cette modification se produit sous l'influence d'un colloïde, la thrombine, souvent considéré comme un ferment.

Une première question se pose aussitôt. Quel organe élabore le *fibrinogène ?*

Lehmann a trouvé 5 gr. 2 de fibrine par litre dans le sang de la veine porte ; il ne put en déceler dans le sang sushépatique et conclut que le foie détruit la fibrine. Cette opinion a été acceptée par Brown-Séquard, Mc Donnel et plus récemment par Corin et Ansiaux. Ces deux derniers savants se sont rangés à la conception de Mathews et ont admis que le fibrinogène prend naissance dans l'intestin. Cependant les dosages de David s'inscrivaient contre ces conclusions : le sang sus-hépatique contiendrait plus de fibrine que le sang porte, 7 grammes 0/00 contre 3,25.

Ce sont surtout les travaux de Doyon (1) qui ont établi que le foie est l'organe formateur du fibrinogène. Doyon a fait deux séries d'expé-

(1) M. Doyon, A. Morel et N. Karoff. Teneur comparée du sang en fibrine dans les différents territoires vasculaires. *Journal de Physiologie et de Path. générale*, 1906, p. 783.

riences, les unes sur la Grenouille, les autres sur le Chien. Si l'on extirpe le foie d'une Grenouille, le sang devient incoagulable ; reçu dans un vase, il reste liquide. Cet état du sang est dû à l'absence de fibrinogène. Car le sérum d'une Grenouille normale, bien que contenant la thrombine en abondance, ne fait pas coaguler le sang d'une Grenouille privée de foie. Une expérience encore plus démonstrative consiste à réinjecter dans les veines d'une Grenouille exsangue du sang défibriné ; le fibrinogène se reproduit rapidement, en quelques heures. Mais si la Grenouille a été privée de son foie, la régénération du fibrinogène ne se fait plus. Sur les Chiens, Doyon a pratiqué des saignées plus ou moins abondantes, puis il a réinjecté le sang après l'avoir défibriné. Au bout de quelques jours, il a dosé la fibrine comparativement dans le sang d'une artère, dans le sang de la veine porte et dans le sang sushépatique. Les sept analyses qu'il a publiées donnent les moyennes suivantes : sang artériel, 3,38 o/oo ; sang de la veine porte, 3,77 ; sang sushépatique, 4,17.

Doyon et Kareff ont encore constaté que l'ablation du foie chez le Chien, après anastomose porto-cave, rend le sang incoagulable. Ce dernier résultat n'a pas été confirmé par Mann et Magath. Après l'hépatectomie, la coagulation du sang est peu troublée, ce qui tient probablement à la surabondance de la fibrine. Chez le Lapin, au contraire, Drusy et Mc Master ont constaté que l'hépatectomie entraîne une chute progressive de la fibrine et que la régénération du fibrinogène est devenue impossible.

Chez les Mammifères qui ont été empoisonnés par le phosphore ou le chloroforme, chez ceux auxquels on a détruit plus ou moins complètement le foie en liant l'artère hépatique ou en injectant dans le canal cholédoque de l'eau chargée d'acide acétique, la coagulabilité sanguine diminue et ce résultat est en rapport avec une diminution du fibrinogène. Schultz, Nichlez et Schæfer provoquent chez des Chiens des nécroses hépatiques en injectant du chloroforme ou du tétrachlorure de carbone par un rameau de la veine porte : la quantité de fibrine tombe de 0,308 à 0,022 pour 100 centimètres cubes de sang.

Les observations cliniques cadrent avec ces résultats expérimentaux. Dans les cirrhoses hépatiques, surtout dans les formes graves, dans l'atrophie jaune aiguë, dans les diverses affections parenchymateuses, la quantité de fibrinogène est inférieure à la normale. Des troubles fonctionnels du foie, même passagers, suffisent à abaisser momentanément le taux du fibrinogène. C'est ce qu'on observe, par exemple, dans l'intoxication chloroformique. Da Costa, Cruz et G. Villeba soumettent des Chiens à une narcose prolongée pendant 2 heures en leur faisant inhaler 100 centimètres cubes de chloroforme. La quantité de fibrinogène qui était primitivement de 0 gr. 478 pour 100 centimètres cubes, tombe au bout de 4 heures à 0,046 ; puis elle remonte à 0,127 en 92 heures ; mais elle n'atteint encore que 0,287 au bout de 116 heures.

Dans certaines maladies infectieuses, une réaction hépatique peut survenir qui aboutit à une production exagérée de fibrinogène. C'est ainsi qu'on peut expliquer l'hyperinose des pneumococcies.

La deuxième substance qui intervient dans la coagulation du sang est, avons-nous dit, la *thrombine*. C'est elle qui semble régler le temps de la coagulation suivant la formule :

$$Tc. = K \frac{1}{\text{concentration de la thrombine}}$$

dans laquelle K est un facteur de correction dépendant des électrolytes.

La thrombine se trouve dans le plasma sous la forme d'un précurseur dénommé par Bordet et Delage le *prosérozyme*. Quelle est l'origine de ce prosérozyme ? Comment donne-t-il naissance à la thrombine ? Comment celle-ci s'unit-elle au fibrinogène pour former la fibrine ? Par quel mécanisme le sang reste-t-il liquide dans les vaisseaux ? Sous l'influence de quelles causes se coagule-t-il ? Ces divers problèmes ont été étudiés par un grand nombre d'expérimentateurs. Les résultats un peu discordants ont conduit à des théories fort disparates (1). La conception de Bordet de Delange (2) reste la plus probable ou du moins la plus apte à expliquer la plupart des faits observés. On doit seulement lui faire subir quelques modifications et on arrive ainsi à la théorie suivante.

Le plasma contient une substance dissoute, le *prosérozyme*, qui peut prendre naissance en différents organes, en tête desquels le foie et le pancréas. En s'unissant à une substance provenant des plaquettes, dénommée le *cytozyme* et qui semble être un glycérophosphoaminolipide, le prosérozyme se transforme en *sérozyme*. C'est le précurseur immédiat de la thrombine, méritant ainsi le nom de *prothrombine* sous lequel cette substance est souvent désignée. Une vitamine intervient, *vitamine* K, qui semble jouer un rôle important dans la formation et l'action de la prothrombine. Cette vitamine qui a été étudiée chez les Oiseaux, se trouve en abondance dans les légumes verts. Elle est soluble dans les lipides et dans l'acétone.

La transformation de la prothrombine en thrombine se fait sous l'influence du cytozyme, provenant des plaquettes, des leucocytes et des divers tissus. Mais cette réaction exige la présence d'un sel de calcium. Ainsi constituée, la thrombine va agir sur le fibrinogène, soit à la manière d'un ferment, soit par une simple interaction de colloïdes. Un nouvel élément est indispensable, souvent considérée comme une kinase. C'est un produit ou plutôt ce sont plusieurs produits issus des leucocytes et des tissus. Le principal peut être identifié à la céphaline, qui

(1) On trouvera un excellent exposé de la question dans l'article de : Zunz. La coagulation du sang. *Traité de Physiologie*, t. VII, 2e éd., pp. 229-259.

(2) J. Bordet. Considérations sur les théories de la coagulation du sang. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, t. XXXIV, pp. 561-595.

appartient, comme le cytozyme, au groupe des glycéro-phospho-amino-lipides.

Si nous acceptons la conception fort séduisante de Nolf, nous devrons admettre que constamment se produit dans le sang une coagulation de fibrine qui se dépose en couche microscopique sur les leucocytes et sur les endothéliums vasculaires. Constamment aussi cette couche de fibrine serait digérée par un ferment qui donnerait naissance à des acides aminés. La coagulation de la fibrine ne serait que le premier stade d'une digestion intravasculaire, comme la coagulation de la caséine n'est que le premier stade de la digestion gastrique.

Le foie intervient dans la coagulation du sang, en fournissant le fibrinogène, en contribuant à la production du prosérozyme, en sécrétant une substance capable d'empêcher la coagulation intravasculaire et même de diminuer la coagulabilité du sang. Cette substance a été fort bien étudiée par Howell, qui l'a dénommée l'*héparine*. On peut la retirer du foie des Mammifères et des Oiseaux ; elle est très abondante dans le foie du Chien, tandis que le foie du Cheval n'en contient qu'une faible proportion. Sa quantité augmente pendant l'autolyse.

L'héparine est un corps complexe dans lequel on a pu identifier de l'acide glycuronique, de la glucosamine, du calcium, un acide chondroïtine-polysulfurique, probablement trisulfurique, car il renferme environ 12 o/o de soufre. L'héparine résiste à une température de 60°, mais elle est détruite à 65°.

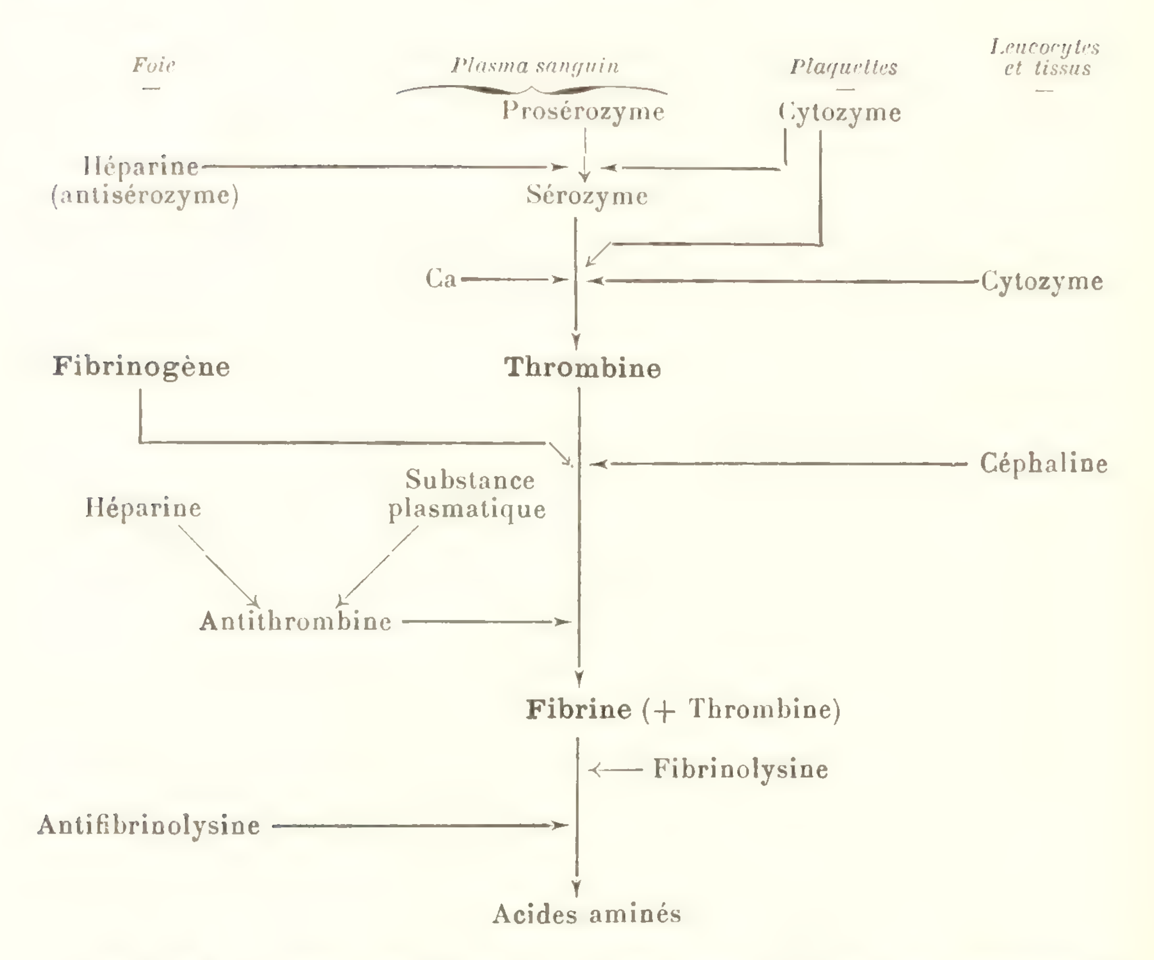
Charles et Scott (1) ont réussi à préparer une héparine cristallisée ayant pour formule globale $C^{25}H^{65}O^{50}N^{2}S^{5}$. Le soufre y est contenu dans des groupements $SO^{2}H$; l'azote à l'état de NH^{2}, semble en rapport avec l'activité physiologique du produit.

L'héparine se trouve dans le sang circulant. D'après Howell, elle s'oppose à l'action du sérozyme et forme avec ce corps un complexe, *complexe antisérozyme-sérozyme*, ou *antiprothrombine*, qui peut être dissocié par les phosphatides, le chloroforme, les acides y compris l'acide carbonique. Les travaux de Mellanby, Schmitz et Kuhl, ceux de Quick (2) tendent à démontrer que l'héparine n'est pas une antiprothrombine ; elle s'unit, en effet, à une substance du plasma, pour former l'*antithrombine*. Les sels neutres sont indispensables, car après dialyse, l'héparine a perdu son action.

Pour qu'on puisse mieux saisir la succession des diverses transformations que nous venons d'indiquer, nous avons établi un petit schéma qui met en évidence le rôle du foie :

(1) A. F. Charles et D. A. Scott. Studies on heparin. *Biochemical Journal*, 1936, t. XXX, pp. 1927-1933.

(2) A. J. Quick. On the action of heparin and its relation to thromboplastin. *American Journal of Physiologie*, 1936, t. CXV, pp. 317-333.



Ajoutée à du sang en dehors de l'organisme, l'héparine en empêche la coagulation : elle semble agir en se fixant sur les plaquettes dont elle entrave la désintégration (Howell).

Fischer, qui a poursuivi d'intéressantes recherches sur la question, a constaté que l'héparine protège le plasma sanguin, contre l'action coagulante de l'alcool, des acides et des électrolytes. Elle est même capable de redissoudre les globulines déjà précipitées.

L'injection sous-cutanée d'héparine est bien supportée, mais très rapidement, en 2 ou 3 minutes, la coagulabilité du sang diminue ; l'effet maximum est atteint vers la deuxième heure ; le retour à la normale se fait en 5 ou 6 heures.

De nombreuses expériences permettent de dire que l'héparine joue un rôle régulateur d'une importance considérable. Chaque fois qu'une cause quelconque, physiologique ou pathologique, intervient qui tend à rendre le sang plus visqueux, l'augmentation de la viscosité étant le stade préparatoire de la coagulation, le foie réagit en déversant un excès d'héparine. Mais, comme il arrive presque toujours, la réaction dépasse le but et le sang devient moins coagulable que normalement, parfois même il reste quelque temps incoagulable. C'est ce qui a lieu, par exemple, après une injection intraveineuse de propeptones (peptones de Witte). Si l'on introduit rapidement en 2 ou 3 minutes, dans les veines d'un Chien, 0 gr. 3 de propeptones par kilogramme, le sang

devient incoagulable. Mais, si l'on a supprimé l'influence du foie en injectant de l'acide acétique dilué par le canal cholédoque, ou en extirpant la glande, l'effet ne se produit plus (Gley et Pachon). Les recherches de Coutejean et celles de Delezenne tendent à prouver que l'incoagulabilité du sang est due au passage dans ce liquide d'une substance d'origine hépatique. King et Quick ont confirmé le fait, en démontrant que l'héparine se trouve en excès dans le sang rendu incoagulable par la propeptone. Cette héparine serait adsorbée par les plaquettes ; si on recueille celles-ci par une longue centrifugation, et si on les lave, on leur donne le pouvoir de faire coaguler le sang peptoné (Fuchs).

Le sérum d'Anguille, à la dose de 0 cm^3 02 ou 0,03 par kilogramme, les extraits de muscles d'Écrevisse agissent comme la propeptone : leur action dépend aussi d'une intervention du foie. Mais ce qui est fort intéressant, c'est que ces substances, dans une première phase, tendent à augmenter la viscosité du sang et à provoquer des thromboses ; c'est alors que se produit la réaction hépatique.

Le rôle antithrombogène du foie ressort encore d'une intéressante expérience de Doyon. Le foie du Lapin étant fort pauvre en héparine, l'injection intraveineuse de propeptones en modifie peu la coagulabilité. Mais si l'on injecte à un Lapin le liquide obtenu en faisant circuler une solution de propeptones à travers le foie d'un Chien, le sang deviendra incoagulable : l'antithrombine hépatique du Chien a modifié le sang du Lapin. Son action se fait également sentir en dehors de l'organisme : ajoutée à du sang de Chien ou de Lapin, elle en empêche la coagulation.

Doyon a encore démontré qu'un grand nombre de substances, à la condition qu'on les mette en contact avec le foie, soit en les injectant dans les voies biliaires, soit en les introduisant par un rameau de la veine porte, sont capables de rendre le sang incoagulable. C'est ce qu'il a obtenu en injectant dans une veine intestinale des alcaloïdes comme l'atropine, l'hyoscyamine, la morphine ; de la bile ou des sels biliaires. Ajoutons que la bile, par ses sels biliaires, possède également le pouvoir anticoagulant. C'est à cause de sa richesse en bile que le sang embryonnaire est peu coagulable.

L'action de la bile ou des sels biliaires est plus importante et plus complexe qu'on ne l'avait cru tout d'abord. Lorsque la bile ne s'écoule plus dans l'intestin, soit qu'elle se déverse au dehors, soit qu'il y ait une obstruction au canal cholédoque, la prothrombine contenue dans le sang diminue. Si cette diminution atteint 20 o/o, des hémorragies se produisent à la moindre cause, hémorragies souvent fort graves. C'est ce qui se produit chez les malades atteints d'ictère par rétention. L'explication est assez simple. Les sels biliaires servent de support aux vitamines lipo-solubles et leur permettent de traverser la muqueuse intestinale (Grean et Smith). Or la vitamine K, liposoluble, qui joue un grand rôle dans la coagulation du sang, ne peut plus pénétrer. Si à des individus atteints d'acholie intestinale, on fait ingérer cette vita-

mine, on n'obtient aucune amélioration. Si on administre en même temps de la bile ou des sels biliaires, la coagulation du sang tend à revenir à un type normal.

Si le foie joue le rôle principal dans l'équilibre sanguin, d'autres organes peuvent intervenir. Le poumon contribue à maintenir la fluidité du sang à la suite des injections de peptones de Witte. C'est ce qui explique pourquoi le sang artériel est plus incoagulable et reste plus longtemps incoagulable que le sang veineux. Pour le même motif, le retour à la coagulabilité normale commence toujours dans le cœur droit (1).

Le rôle des glandes endocrines est mal connu. Nous savons seulement, par les expériences de Koitcheff, que les injections du lobe postérieur de l'hypophyse augmentent la coagulabilité du sang et la rétractilité du caillot ; mais ces deux actions ne se produisent plus si on a enlevé le foie.

Pour mettre en évidence l'influence du foie sur la coagulation du sang, on a injecté des extraits hépatiques dans les veines. De petites doses diminuent la coagulabilité : des doses plus élevées provoquent une thrombose de la veine porte, tandis que le sang de la circulation générale devient plus fluide que normalement ; des doses très fortes peuvent entraîner la coagulation massive du système veineux.

Ces propriétés ne sont pas spéciales au foie, beaucoup d'autres extraits organiques jouissent d'un pouvoir analogue.

Conradi, essayant de dissocier expérimentalement les deux effets opposés de l'extrait hépatique, a constaté que la substance anticoagulante diffuse beaucoup plus facilement que l'autre. On lui a objecté que les substances anticoagulantes sont des produits d'autolyse, ce qui explique leur diffusion. La critique n'a peut-être pas une très grande valeur, puisque l'organisme est constamment le siège de phénomènes autolytiques dont les produits se déversent dans le sang. Au contraire, les substances coagulantes sont des matières constitutives ne passant dans le sang qu'à la faveur des conditions pathologiques.

La question mériterait d'être reprise, d'autant plus qu'on peut faire une hypothèse qui explique assez bien les faits observés. On peut admettre que les petites doses d'extraits organiques tendent à amener la coagulation du sang et provoquent une sécrétion hépatique antagoniste. Avant de se coaguler, le sang s'épaissit ; nous avons constaté, en effet, que l'injection d'une dose d'extrait organique prémortelle augmente dans des proportions considérables la viscosité du sang. Le foie intervient alors en lançant de l'antithrombine. Quand on a injecté dans les veines un extrait organique à très petite dose, le foie rend le sang incoagulable et, dès lors, des doses supérieures à celles qui tuent par coagulation intraveineuse sont parfaitement bien supportées. Ainsi s'explique en partie l'accoutumance rapide de l'organisme, ou tachysynéthie, à l'action toxique des extraits organiques.

(1) H. Roger et L. Binet. Action du poumon sur la coagulation du sang. *Annales de Physiologie et de Physicochimie biologique*, juillet 1926, p. 277.

Il est fréquent, avons-nous dit, de constater, à la suite des injections intraveineuses d'extraits organiques, la formation de coagulations sanguines en deçà du foie : le sang de la veine porte est coagulé en masse, alors que le sang des autres vaisseaux est resté liquide et a même perdu sa coagulabilité. Ce résultat s'explique facilement : les substances coagulantes des tissus, transportées par la veine porte, exercent dans ce vaisseau leur action spéciale. Mais une partie arrive au foie et, dès lors, cette glande peut intervenir en jetant de l'antithrombine dans la circulation.

Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique. — Sous le nom de « syndrome hémocrasique du foie », P.-E. Weill, Bocage et Isch-Wall ont décrit l'ensemble des troubles attribuables aux modifications que les affections hépatiques apportent à la coagulation du sang. Leur étude permet de vérifier sur l'Homme malade et de compléter, en quelques points, les renseignements fournis par l'expérimentation. C'est d'abord l'*irrétractilité du caillot*, ou tout au moins une rétractilité incomplète, ayant pour conséquence une exsudation de sérum, faible ou nulle. Le sérum exsudé est plus jaune que normalement (*hypercholémie*). Le caillot, pour peu qu'il se rétracte, est peu résistant et s'émiette, surtout à sa partie inférieure.

Cet *émiettement du caillot* n'est que le prélude de la *redissolution du caillot* : au bout de 3 ou 4 jours la moitié de la masse solide est liquéfiée ; dans quelques cas, la liquéfaction est complète en 48 heures. Ces transformations traduisent l'exagération d'un phénomène normal : tout caillot sanguin est condamné à disparaître par autolyse ; mais la digestion ne commence guère avant le quatrième jour et reste fort incomplète. Les modifications de la coagulation dépendent, en partie, de l'insuffisance des *hématoblastes*, dont le nombre tombe de 250.000, chiffre normal, à 150.000 et même 90.000 et 45.000.

Le *retard de la coagulation* du sang, qui explique la persistance de certaines hémorragies chez les individus atteints d'affections hépatiques, est un phénomène de même ordre que les précédents, souvent très marqué, le caillot ne commençant à se former qu'au bout de 45 minutes, une et même plusieurs heures.

On complète l'examen clinique en déterminant le *temps de saignement*. Il suffit, suivant le procédé conseillé par Duke, de faire une petite piqûre au lobule de l'oreille et d'éponger avec un papier buvard, toutes les demi-minutes, la gouttelette de sang qui s'écoule. A l'état normal l'hémorragie dure de 3 minutes à 3 minutes 1/2. Chez les hépatiques, les temps de saignement sont augmentés, mais variables, un effort compensateur se produisant qui, par moments, ramène l'écoulement à la durée normale. L'augmentation du temps de saignement est plus fréquente dans le sexe féminin. Elle constitue un signe précis d'intolérance à certains médicaments, comme les arsénobenzènes, et peut servir à guider le traitement.

XII

ACTION DU FOIE SUR LES HORMONES ET LES VITAMINES

Les progrès réalisés dans l'étude des *hormones* et des *vitamines* ont permis d'ouvrir un chapitre nouveau dans l'histoire de la physiologie hépatique. Ces deux groupes de substances ont des rapports incontestables et méritent d'être rapprochées et même fusionnées. Von Euler propose de les réunir sous le nom d'*ergones*. L'ancienne division qui consistait à ranger sous le nom de vitamines les substances fonctionnelles d'origine alimentaire et sous le nom d'hormones les substances fonctionnelles élaborées dans les organes des animaux, ne correspond plus à la réalité. Suivant les espèces, un corps peut être considéré comme une hormone ou comme une vitamine. C'est le cas de l'acide ascorbique qui se comporte comme une vitamine chez le Cobaye, le Singe et l'Homme, comme une hormone chez le Rat, le Chat et le Pigeon. D'autres substances se trouvent dans les végétaux à l'état de provitamines inactives et se transforment en vitamines actives dans le corps des animaux : il suffit de citer, comme exemple, le carotène et la vitamine A. Si nous ajoutons que certaines hormones se rencontrent toutes faites ou à l'état de prohormones dans les végétaux, nous devrons conclure que la distinction, autrefois bien tranchée, devient de plus en plus arbitraire. Nos classifications ne répondent jamais à la réalité.

Cependant, pour la commodité des descriptions, nous conserverons la division classique et nous étudierons successivement les hormones et les vitamines.

Or, le foie agit sur certaines hormones : il les arrête, les utilise et les transforme ; ou bien il les met en réserve pour les déverser ensuite dans la circulation, au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

Le foie donne-t-il naissance à de nouvelles hormones ? De nombreux travaux, publiés au Japon, permettent de dire que le foie produit des *auto-hormones*, c'est-à-dire des substances agissant sur les cellules mêmes qui leur ont donné naissance. La mieux connue ou la plus étudiée est le *yakriton*, dont nous ferons une étude détaillée au chapitre XI consacré à l'action antitoxique du foie. Disons seulement que les extraits hépatiques, injectés par une voie parentérale, amènent dans les cellules du foie des modifications indiquant une suractivité fonctionnelle (Wada) et se traduisant par une augmentation de la sécrétion biliaire (Kodama).

Briganti, injectant des extraits de foie dans les veines ou dans les

muscles, a constaté une diminution de la glycémie. Cette diminution, peu marquée et parfois nulle chez les individus normaux, est très manifeste chez les Hommes diabétiques et les Chiens dépancréatés. Il y a là un effet régulateur dont on comprend facilement l'importance.

C'est sur la fonction uréopoétique du foie que s'est portée l'attention des savants japonais. Sato, Mirakami ont constaté que les effets varient avec les doses : une injection de 0,05 par kilogramme augmente l'urée contenue dans le sang et éliminée par l'urine ; une dose de 1 gramme produit une modification inverse. Il s'agit d'une action spécifique, car les extraits de rein, de poumon, de rate, de muscle, ne font rien de semblable. Les extraits favorisent la transformation de l'ammoniac en urée. Ils exercent ainsi une action antitoxique. Nous aurons l'occasion d'y revenir en parlant du yakriton.

Il existe dans le foie d'autres substances douées d'une activité hormonale, dont les unes sont définies chimiquement, dont les autres ne sont connues que par leurs effets physiologiques. Parmi les premières, nous citerons la choline et son dérivé l'acétylcholine ; parmi les secondes une hormone à laquelle on attribue la formation du pourpre rétinien et dont l'insuffisance expliquerait les troubles visuels au cours des affections du foie, notamment l'héméralopie. Les bons effets obtenus par l'opothérapie hépatique peuvent être invoqués en faveur de cette hypothèse.

Binet, Gayet et Denise Quévy ont montré que le foie renferme une substance sympathico-mimétique, car l'excitation des nerfs hépatiques amène une contraction de la membrane nictitante. Il est difficile de dire si cette substance est élaborée dans le foie ou si elle y est simplement emmagasinée.

Le foie possède, en effet, la propriété de mettre en réserve des hormones fabriquées par d'autres glandes. Il agit ainsi, comme l'a montré Santenoise, sur la vagotonine que produit le pancréas. Les décharges de cette hormone, provoquées par l'adrénaline, l'insuline ou les peptones, règlent l'activité du système organo-végétatif.

Le foie collabore avec diverses glandes endocrines : avec les parathyroïdes, car leur action sur la calcémie est supprimée chez les animaux atteints de lésions hépatiques aiguës (Nitzescu) ; avec la thyroïde, car il emmagasine l'iode qu'il livre au fur et à mesure des besoins de l'organisme. Réciproquement, le pancréas, les surrénales, la thyroïde, l'hypophyse, assurent le jeu régulier de la fonction glycogénique, en déversant des hormones qui vont se fixer dans le foie. L'énervation de la glande ne modifie pas cette action hormonale.

Nous avons déjà exposé, en parlant de la fonction glycogénique, nos connaissances sur l'action exercée par l'insuline, l'adrénaline et sur le rôle de l'hormone hypophysaire, qui semble tenir sous sa dépendance l'action glycogénolytique de l'adrénaline (L. Képinow).

Dans son action sur le glycogène hépatique, l'adrénaline a pour anta-

goniste l'insuline ; dans son action sur les vaisseaux, elle a pour antagoniste la choline.

La choline, dont le rôle hormonal fut indiqué par J. Gautrelet, et son dérivé, l'acétylcholine, ont une importance physiologique considérable et se trouvent en abondance dans le foie (1). On sait que la choline est un hydroxyde de triméthyl-β-hydroxéthyl-ammonium, dont la fonction alcoolique est facilement estérifiée dans l'organisme, le plus souvent par de l'acide acétique :

$$\begin{array}{l} H^2C - OH \\ \quad | \qquad\quad CH^3 \\ H^2C - N - CH^3 \\ \qquad\quad | \quad CH^3 \\ \qquad\quad OH \end{array} \qquad\qquad \begin{array}{l} H^2C - O - CO - CH^3 \\ \quad | \qquad\quad CH^3 \\ H^2C - N - CH^3 \\ \qquad\qquad CH^3 \\ \qquad\quad OH \end{array}$$

Choline — Acétylcholine

Les recherches de Weiland et surtout celles de Le Heux ont établi que la choline et l'acétylcholine prennent constamment naissance dans l'intestin, aux dépens d'un précurseur hydrosoluble, et qu'elles président aux mouvements de cette partie du tube digestif. En excitant le grand splanchnique, Gayet, Minz et Mlle Quévy ont constaté que de l'acétylcholine est déversée dans la veine pancréatico-duodénale. Elle provient de l'estomac et aussi, mais d'une façon inconstante, de l'intestin ; le pancréas n'en fournit pas.

La mise en jeu des réflexes digestifs par l'excitation psychique de la dixième paire, que détermine la vue ou l'odeur des aliments, fait souvent apparaître dans le sang de la veine porte une substance vagale, analogue ou identique à l'acétylcholine (Alpern et Berger).

Transportée par la veine porte, la choline, libre ou acétylée, est arrêtée par le foie. Maria Maxim et Vasiliu en ont trouvé 32-34 milligrammes dans le sang de la veine porte et 15-18 dans le sang des veines sushépatiques.

La choline et l'acétylcholine passent dans le foie à l'état dissimulé. Neubauer a montré que, si on extirpe le foie et si on le plonge immédiatement dans l'eau bouillante, on ne décèle pas trave de ces substances. Celles-ci sont d'autant plus abondantes qu'on attend davantage. Il existe en effet dans le foie un enzyme, découvert par Strack, Neubauer et Geissendorfer, qui libère la choline. La quantité d'acétylcholine qui prend naissance dans le foie du cobaye équivaut, d'après Gautrelet, à 30 γ par 100 grammes au bout de 1 h. 1/2 et à 70 γ au bout de 2 heures. Dans l'hépato-pancréas de *Helix pomatia*, Gautrelet a trouvé, au bout de quelques minutes, 5 γ par gramme et, après 2 heures, 25 γ.

(1) E. Kahane. La choline en biochimie. *Société de Chimie biologique*, 1937, pp. 205-233.

On comprend maintenant le motif pourquoi les dosages ont donné des chiffres fort différents. C'est ainsi que dans le foie du Bœuf, qui ne renferme pas de choline libre, comme Strack et Neubauer l'ont démontré, Smorodinzew en a trouvé 70 milligrammes, Brachoff 84 et Kinoshita 0,1 seulement. Ce qui complique encore la question, c'est qu'à côté du ferment qui libère l'acétylcholine, s'en trouve un autre qui en amène la disparition (Gautrelet, Page et Schmidt). Aujourd'hui l'étude peut progresser plus facilement par l'emploi de l'ésérine, qui entrave l'action du ferment libérant l'acétylcholine.

Aux dépens de quelle substance le foie peut-il former de la choline et de l'acétylcholine ?

Strack, Geissendörfer et Neubauer ont décrit dans le foie un précurseur hydrosoluble de la choline, une *sphyngomyéline*, qui contient une molécule de PO^4H^3 par molécule de choline, Booth a retiré du foie, ainsi que des reins et du cerveau, un *ester sphyngosine-phosphorique* de la choline, $C^{25}H^{51}O^6N^2P$, soluble dans l'eau. Kahana et Jeanne Lévy ont trouvé dans le foie, ainsi que dans le testicule et le sperme, un corps identique ou analogue, car il est probable que les substances-mères sont multiples ; Inuka et Nakahara ont extrait du foie de Bœuf un phosphate monocholinique. Tous ces produits abandonnent facilement de la choline sous l'influence de nombreux ferments, dont l'étude est à peine ébauchée.

Un intérêt considérable s'attache à l'histoire de la choline, puisque cette substance représente une véritable hormone vasculaire ; mais elle agit aussi sur le métabolisme des lipides et joue ainsi, dans le fonctionnement du foie, un rôle dont nous avons déjà montré l'importance (p. 247).

Si l'adrénaline et la choline agissent sur le foie, cette glande intervient pour supprimer leur action. Page et Schmidt ont constaté que les extraits de foie détruisent la choline. Langlois avait donné une démonstration analogue pour l'adrénaline, en injectant une solution de cette hormone comparativement par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Par la même méthode, Nechkovitch a montré que le foie arrête et détruit l'insuline.

En faisant agir des extraits d'organes sur l'adrénaline, Toscano Rico a constaté que le muscle est sans action, tandis que le foie, la rate et le rein détruisent cette hormone, dans une proportion qui varie suivant les espèces : le foie du Cobaye en détruit de 80 à 90 o/o; celui du Lapin, 30 o/o ; celui du Chien, 20 o/o, la rate en détruisant 100 o/o ; le foie du Porc en détruit 20 o/o, mais la rate est sans action. Le foie du Chat est inactif ; le rein détruit 30 o/o.

Dans une série de travaux fort intéressants, Danielopolu a étudié le rôle du foie dans le tonus de la vie végétative (1). La plupart des expé-

(1) Danielopolu, Marcou, Proca et Brauner. Rôle du foie dans la régulation du tonus de la vie végétative. *La Presse médicale*, 29 août 1931, pp. 1277-1282.

riences ont été faites avec les deux hormones qui contribuent le plus à la réglementation de la pression artérielle : l'adrénaline et l'acétylcholine.

Opérant sur des Chiens et poussant les injections comparativement par divers vaisseaux, Danielopolu et ses collaborateurs ont établi les doses minima, capables de provoquer un effet vasculaire. Voici les chiffres qu'ils ont trouvés :

Injection par	*Dose minima efficace de :*	
	adrénaline	*acétylcholine*
Veine périphérique	1/1.700-1/100 mgr.	1/30.000-2/100 mgr.
Artère périphérique	1/350 -1/60 »	1/100 -8/100 »
Veine porte	1/4 -2 »	1/50 -3 »

En comparant les résultats obtenus sur le même Chien, on peut dire que la dose efficace doit être de 10 à 20 fois plus forte quand la substance traverse un réseau artériel, 50 à 100 fois quand elle traverse le réseau de la veine porte. Avec l'acétylcholine, les différences sont encore plus grandes : 2 à 20 fois dans le premier cas ; 50 à 2.000 dans le second. Ajoutons qu'avec l'une comme avec l'autre substance, l'action est plus tardive et plus prolongée, quand l'injection a été poussée par la veine porte.

Ainsi, toutes les recherches qu'on poursuit sur la physiologie du foie tendent à augmenter l'importance du déversoir sushépatique. Ce ne sont pas seulement les substances nécessaires au jeu régulier des organes que le foie y déverse, ce sont aussi les hormones qui en assurent le fonctionnement. Pour que tout s'accomplisse régulièrement, l'intégrité des cellules hépatiques est indispensable. Danielopolu a montré que l'action du foie sur la choline et l'adrénaline, est considérablement diminuée chez les Chiens intoxiqués par la toluylène-diamine ou par le phosphore.

Les vitamines (1). — Le foie préside aux destinées de la *vitamine A* qu'il élabore aux dépens du *carotène* et qu'il met en réserve pour la fournir ensuite à l'organisme. Abondamment répandu dans les tissus végétaux, dont il constitue un des pigments rouges, le carotène est un carbure ayant pour formule globale $C^{40}H^{56}$.

Introduit par l'alimentation, il est fixé par le foie. C'est alors qu'intervient un ferment, la *caroténase*, qui, après avoir fait entrer deux molécules d'eau dans une molécule de carotène, la scinde en deux molécules de vitamine A. La vitamine A est incolore et renferme une fonction alcool.

(1) Pour ce qui a trait aux vitamines, on trouvera des renseignements intéressants dans : *Ergebnisse der Vitamin-und Hormon-Forschung*, Bd. I, Leipzig, 1938.

$$(CH^3)_2C\!<\!(H^2C-H^2C-CH^2-C(CH^3)=C) - CH=CH - C(CH^3)=CH - CH=CH - C(CH^3)=CH - CH \;\vdots\; CH - CH=C(CH^3) - CH=CH - CH=C(CH^3) - CH=CH - C\!<\!(C(CH^3)=C-CH^2-CH^2-CH^2)\!>\!C(CH^3)_2$$

Carotène β

$$(CH^3)_2C\!<\!(H^2C-H^2C-CH^2-C(CH^3)=C) - CH=CH - C(CH^3)=CH - CH=CH - C(CH^3)=CH - CH^2OH.$$

Vitamine A

$$\ldots\ldots C(CH^3) - CH=CH - HC\!<\!(C(CH^3)=CH-CH^2-CH^2)\!>\!C(CH^3)_2$$

Carotène α

Une formule très simple rend compte de la transformation :

$$\underset{\text{Carotène}}{C^{40}H^{56}} + 2H^2O = \underset{\text{Vitamine A}}{2C^{20}O^{30}O}.$$

Il est important de faire remarquer qu'il existe deux isomères, les carotènes α et β, constitués chacun par deux noyaux d'un triméthyl-cyclohexène réunis par quatre restes condensés d'isoprène, que des groupements = CH — séparent deux à deux.

Comme le montrent les formules développées (p. 309), les deux noyaux du carotène α ne sont pas symétriques : aussi ce corps est-il optiquement actif. Le carotène β est optiquement inactif, car les noyaux sont symétriques. Quand la rupture se fait sur la double liaison, qui se trouve au milieu de la chaîne d'union, le carotène β se scinde en deux molécules semblables, c'est-à-dire en deux molécules de vitamine A, tandis que le carotène α n'en peut donner qu'une.

Les travaux de Debré et Busson tendaient à faire admettre que le foie du fœtus ne renferme pas de vitamine A. Les recherches de Vogt, Wilson, Davis et Mellanby conduisent à des conclusions différentes. Si le foie du fœtus ne renferme pas de carotène, il contient de la vitamine A dans la proportion de 5.000 unités o/o (von Euler). Les nombreux dosages pratiqués sur des foies de fœtus humains par Guggisberg établissent que la teneur en vitamine A est plus élevée chez le fœtus que chez l'adulte. Des chiffres qu'il donne on peut tirer les moyennes suivantes :

Age des fœtus	*Nombre d'analyses*	*Unités p. 100*
2-3 mois.	7	3.600
3-5 »	8	4.400
7 »	7	8.400
9 »	4	1.400

Les résultats sont semblables chez les Rats. Le foie du fœtus renferme de la vitamine A, comme on peut le démontrer en en faisant ingérer des fragments à des Rats soumis à un régime carencé.

D'après Moore, le foie humain contient en moyenne pour 100 grammes de tissu frais, 1.700 unités au moment de la naissance ; la quantité augmente rapidement et atteint 10.000 unités chez le nourrisson âgé de 4 mois, pour retomber, chez l'adulte, à 2.200.

Chez l'adulte, l'alimentation apporte le carotène qui est une véritable provitamine. Les cellules de Kupffer s'en emparent, car l'action du foie est diminuée et même supprimée après blocage du système réticulo-endothélial. Il est intéressant de remarquer que l'action du foie sur le carotène ne peut se produire chez les animaux qu'on fait vivre dans l'obscurité.

Tous les animaux ne possèdent pas le même pouvoir formateur de vitamine A. Le foie du Bœuf est particulièrement riche en vitamine :

l'extrait de 0 gr. 25 de foie frais suffit à assurer la reprise de la croissance chez les Rats carencés. Le foie du Cobaye ne renferme pas de vitamine A ; celui du Lapin n'en contient que des traces. L'action du foie de Rat ou de Chien varie avec le régime. Simonnet, Busson et Mlle Asselin, à qui nous devons ces résultats, prélèvent 0 gr. 25 sur le foie d'un Chien et le trouvent sans action contre l'avitaminose A. Ils injectent à l'animal, pendant 12 jours consécutifs, une solution huileuse de carotène et le foie se charge de vitamine. Chez le Cobaye, au contraire, aucune fixation ne se produit.

Ces conclusions ont été modifiées par les recherches de Chevallier et Y. Choron : les Cobayes doivent être divisés en deux groupes : chez les uns le foie, incapable de transformer le carotène, ne contient pas du tout de vitamine A ; chez les autres, il en renferme de 24 à 400 unités internationales, soit en moyenne 108 par gramme. Ce qui est encore plus curieux, c'est l'influence des saisons. Au printemps, le foie de tous les Cobayes contient de la vitamine A, mais la quantité varie suivant le groupe auquel appartiennent les animaux : elle oscille entre 15 et 25 unités chez ceux qui ne sont pas capables d'en faire la synthèse ; atteint chez les autres de 60 à 250. A l'automne, la quantité tombe à 0 chez les premiers et, chez les seconds, ne dépasse pas 100 unités internationales par gramme (Chevallier, Choron et Espy).

Chez les Rats, la teneur du foie en carotène est très variable. Opérant sur des Rats, auxquels ils faisaient des plaies cutanées aussi semblables que possible, Chevallier et A. Escarras ont constaté que la vitesse de cicatrisation est en rapport avec la richesse du foie en vitamine A.

Dans les conditions normales, le foie règle la teneur du sang en carotène et la maintient constante. Il est même remarquable qu'il n'y ait pas de différence dans le carotène sanguin des deux groupes de Cobayes.

D'après Chevallier et Y. Choron, la vitamine A contenue dans le sang ou hémovitamine diffère quelque peu de la vitamine contenue dans le foie ou hépatovitamine. La première est soluble dans l'alcool à 60° ; la seconde dans l'alcool à 80°. Elles se différencient aussi par leur sensibilité inégale à la destruction photochimique.

Quand la quantité de carotène apportée par l'alimentation ou injectée sous la peau est trop considérable, la barrière hépatique est franchie et l'excès de pigment va colorer les téguments.

Différentes substances favorisent ou entravent la fixation de vitamine A. C'est ainsi que la thyroxine en empêche l'accumulation dans le foie. Les inhalations d'éther la mobilisent et la font passer dans le sang. A. Chevallier et Malméjac, à qui nous devons ces résultats, ont constaté encore que, si l'on agit sur le foie en excitant soit le splanchnique, soit le bout central du pneumogastrique, de la vitamine A est libérée et déversée dans la circulation. Ce qui n'est pas moins remarquable, c'est qu'il existe un rapport entre l'excitabilité du système nerveux et l'importance de la réserve hépatique en vitamine A. Chevallier et Espy ont montré que, si le foie ne contient pas de vitamine A, la

chronaxie de constitution s'abaisse et la chronaxie de subordination est supprimée. Opérant sur des Cobayes et des Rats carencés, ils ont vu que la sensibilité des extenseurs et des fléchisseurs est identique et que les anesthésiques ne modifient pas les résultats. Chez les animaux normaux, il y a entre les fléchisseurs et les extenseurs une différence allant du simple au double ; l'anesthésie par le chlorure d'éthyle égalise les chronaxies, celle des fléchisseurs s'élevant au même niveau que celle des extenseurs.

La vitamine A intervient énergiquement dans le métabolisme des lipides. Elle active l'oxydation des acides gras saturés, contribuant ainsi à leur transformation en acides non saturés, qui sont plus facilement dédoublés.

Querner a étudié les effets produits par les rayons ultra-violets sur le foie et a constaté la destruction, par oxydation, de la vitamine A. Il en résulte une série de troubles, parmi lesquels une réduction des lipides phosphorés et un abaissement du cholestérol. Dans tous les organes, les accidents débutent parfois avec une telle brusquerie qu'ils méritent, d'après Querner, d'être désignés sous le nom de « choc d'hypoavitaminose A ».

Tricoire a eu le mérite d'appeler l'attention sur la fréquence de l'héméralopie au cours de l'avitaminose A. Les recherches d'Oguchi tendent à faire rattacher le trouble visuel à un trouble des échanges lipoïdiques dans la rétine, le pourpre rétinien devant être considéré comme un lipoïde.

Les vitamines B. — Les vitamines B constituent un groupe hétérogène renfermant une dizaine de substances n'ayant entre elles aucune parenté chimique, différant également par leur action physiodynamique.

Deux de ces vitamines sont bien définies chimiquement : ce sont les vitamines B_1 et B_2. Les autres se différencient par quelques propriétés chimiques ou physiodynamiques, souvent assez légères. Aussi n'a-t-on pas pu arriver encore à une classification définitive. Voici celle qu'on peut adopter provisoirement :

Vitamine B_1, jouant un rôle considérable dans le fonctionnement du système nerveux et dans le métabolisme des glucides ; elle est encore dénommée principe *antibéribérique*, *aneurine* (Jansen) et, d'après sa constitution chimique, *thiamine*. Cette dernière expression, proposée par von Euler est évidemment la meilleure ;

Vitamine B_2, analogue à la lactoflavine, souvent dénommée, à cause de son accumulation dans le foie, *hépatoflavine* et, à cause de sa constitution chimique, *riboflavine* ;

Vitamines B_3, B_4, B_5, B_7, jouant un rôle important dans le développement et la croissance ;

Vitamine B_6, appelée encore vitamine B *thermostabile* et souvent considérée comme le principe antipellagreux.

Il faut ajouter :

Le principe G, analogue ou identique à B_2 ;

Le principe W analogue à B_1 ;

Les principes PP, H, Y qu'on place dans le groupe B_6.

On fait jouer, depuis longtemps, un rôle important aux vitamines B dans la digestion et l'utilisation des aliments organiques et spécialement des glucides. C'est ce qu'on a exprimé par la formule suivante :

$$\frac{\text{Vitamines B}}{\text{Calories}} = \text{K} \times \text{poids du corps.}$$

K est une constante qui varie suivant l'espèce. Elle est d'autant plus grande que l'animal est plus petit. Ainsi chez la Souris la constante K est 4.000 fois plus grande que chez l'Homme.

L'importance des vitamines B a été mise en évidence par des expériences déjà anciennes et a permis de rapprocher leur action de celle de l'insuline. Comme l'insuline, les vitamines B contribuent à fixer et à maintenir en équilibre la glycogénie hépatique et musculaire. Marcel Labbé, Nepveux et Gringoire trouvent dans le foie du Lapin normal 2,14 de glycogène 0/0. Après administration, prolongée pendant 1 mois, d'une grande quantité de vitamines B, la teneur en glycogène monte à 5,05, en augmentation de 140 0/0. Dans les mêmes conditions, la proportion de glutathion passe de 0,243 à 0,317, soit une augmentation de 30 0/0.

Opérant sur deux séries de Lapins, Collazo leur fait prendre par jour 0 gr. 5 de glucose par 100 grammes du poids de l'animal. Les uns servent de témoins, les autres reçoivent 50 centimètres cubes de suc d'orange. En dosant le glycogène hépatique et le glycogène musculaire, ils trouvent chez les témoins 2 gr. 885 et 0,268 ; chez ceux qui ont reçu le jus d'orange 6,623 et 0,489. Si l'on détruit par le chauffage la vitamine B_1, les résultats ne varient pas. Le principe glucofixateur est donc thermostable ; mais il est alcalino-sensible.

La question des vitamines B est entrée dans une voie nouvelle avec les travaux qui nous ont fait connaître la constitution chimique des vitamines B_1 et B_2.

La vitamine B_1 a été obtenue à l'état de chlorhydrate. Elle a pour formule brute $C^{12}H^{18}N^4OS.Cl^2$ ou mieux, $C^{12}H^{16}ON^4S - 2HCl$. La formule développée serait la suivante, d'après Williams :

```
N ═══ C — NH² — HCl        CH³
|     |                    |
|     |                    C ═══ C — CH² — CH²OH
HC    C ──────────── N<          |
||    ||             |   CH      S
N ─── C — C²H⁵       Cl
```

Après avoir éliminé l'acide chlorhydrique, Barger propose une formule différente :

```
N ═════ C ────── N
                     C ────── S
                   ╱          |
HC         C ────── N         |
                   ╲          |
‖                    C ═════ C — CH2 — CH2OH
N ────── C — C2H5    |
                     CH3
```

La vitamine B_1 ou thiamine est abondamment répandue dans le foie, mais la proportion diffère suivant les espèces. C'est ainsi que chez le Rat, le foie en renferme plus que le cerveau et celui-ci plus que les muscles. Chez le Pigeon, les muscles en contiennent plus que le foie ; le cerveau est assez pauvre en vitamine B_1, ce qui explique la sensibilité de ces Oiseaux aux régimes carencés.

L'action de la thiamine sur la glycogénie hépatique a donné lieu à quelques recherches parmi lesquelles il faut citer celles d'Abderhalden et Wertheimer. Ces savants sont arrivés à cette conclusion fort curieuse, vérifiée d'ailleurs par d'autres biologistes, que chez les Pigeons atteints de névrites béribériques, le foie contient une plus forte proportion de glycogène que chez les animaux normaux. Heymans et Carier ont fait des observations analogues.

Cette accumulation de glycogène est en rapport, semble-t-il, avec l'insuffisance du facteur vitaminique qui sert à sa mobilisation. Les expériences de Lajos apportent un appui à cette conception : des Rats sont privés d'aliments pendant 4 jours ; puis on leur donne du glucose ; à ceux auxquels on fait prendre en même temps de l'insuline, la fixation du glycogène est plus considérable ; il en est de même quand on donne de la vitamine B_1, mais l'action est plus lente.

Malgré l'insuffisance de la glycogénolyse, on observe souvent, au cours de l'avitaminose B_1, de l'hyperglycémie et même de la glycosurie. On en peut conclure que la vitamine B_1 n'agit pas seulement sur le glycogène hépatique. Elle favorise aussi l'utilisation des glucides par les tissus. Elle intervient encore dans l'élaboration de l'acide ascorbique par le foie.

La vitamine B_2 rentre dans le groupe des flavines ; comme elle se trouve en abondance dans le foie, elle est souvent dénommée hépatoflavine. Elle renferme dans sa molécule en position 6 et 7 deux groupements méthylés et dans sa position 9 un pentose qu'on peut considérer comme du ribose. C'est donc un 6-7-diméthyl-9-ribityl-isoalloxazine, dont voici la formule :

CH^2OH
|
HCOH
|
HCOH
|
HOCH
|
CH^2
|
CH^2 N N
H^3C — HC / \ CH / \ C // \ CO
| | | |
H^3C — HC \ / CH \\ / C \ / NH
CH^2 N CO

Le foie renferme environ 15 à 17 γ de flavine par gramme de tissu frais chez le Cobaye, 17 chez le Lapin, 17 à 20 chez le Bœuf, 20 chez le Mouton.

Une petite quantité de l'hépatoflavine est libre. Mais la plus grande partie se trouve à l'état d'ester phosphorique, le groupe phosphoryl étant fixé au chaînon terminal de la chaîne ribityl. L'ester ainsi formé est combiné à une globine spécifique et se trouve acquérir un pouvoir zymothique.

L'hépatoflavine-ferment assure la respiration résiduelle du foie qui représente 9,3 (Kisch) à 10,2 o/o (Heyningen) de la respiration totale. On peut facilement l'apprécier en utilisant les cyanures : ceux-ci inhibent la respiration des tissus qui sont sous la dépendance des ferments ferrugineux et laissent subsister l'action du flavine-ferment.

L'hépatoflavine agit comme un accepteur d'hydrogène : il est alors réduit et devient incolore ; passé à l'état de chromogène, il se réoxyde facilement en s'emparant de l'oxygène de l'air ou du sang. Par cette action oxydo-réductrice, l'hépatoflavine se place à côté de l'acide ascorbique et du glutathion, qui sont, comme elle, fort abondamment répandus dans le foie. Nous reviendrons sur son action dans le chapitre consacré à l'étude des oxydations et des réductions, car elle intervient dans le fonctionnement du système fumarique-succinique.

La vitamine B_2 agit, conjointement avec d'autres vitamines du même groupe, dans le développement organique. Celui-ci se fait mal, si dans un régime, d'ailleurs bien ordonnancé et pourvu des différentes autres vitamines, la B_2 fait défaut. Si l'on en donne à un Rat 5 γ par jour, l'accroissement se fait normalement.

Dans les cas d'avitaminose B, on observe chez le Rat, en même temps qu'un défaut de développement, une dermatite avec chute des poils, qu'on a dénommée la pellagre du Rat.

La dénomination est mauvaise, car cette prétendue pellagre est bien différente de la pellagre humaine. Celle-ci peut être identifiée à la langue noire ou black tongue du Chien. Ces deux affections sont gué-

ries par l'emploi du facteur PP et de la vitamine B_6. Le premier se trouve en grande quantité dans le foie ; la seconde y est moins abondante.

Le foie renferme en assez grande quantité les divers facteurs de croissance, vitamines B_3 et B_4, ainsi que le facteur W. Il contient aussi des principes anti-anémiques, dont nous parlerons dans un chapitre spécial. Ce qui est assez curieux, c'est que l'emploi prolongé de la vitamine B_1 peut entraîner le développement d'une anémie grave : c'est ce qu'on a observé chez des Pigeons atteints de béribéri expérimental et soumis à cette thérapeutique.

L'opothérapie hépatique a permis de préciser certaines fonctions dévolues au foie : elle guérit la maladie cœliaque aussi bien que l'anémie ; ainsi que la dermatite provoquée chez le Rat par une alimentation prolongée avec du blanc d'œuf.

VITAMINE C ET ACIDE ASCORBIQUE. — Les travaux de Szent-Györgyi ont établi que la vitamine C est un corps bien défini ayant pour formule $C^6H^8O^6$, dénommé acide ascorbique à cause de son action contre le scorbut. Sa nature acide étant admise à cause de la formation immédiate de sels alcalins, Karrer lui assigna tout d'abord la formule suivante :

```
         COOH
          |
          C————————┐
          ||       |
          C — OH   |
          |        O
     H — C — OH    |
          |        |
     H — C—————————┘
          |
         CH²OH
```

Mais on s'aperçut bientôt que l'acide ascorbique n'existe que sous forme de lactone, cétonique ou énolique. La forme énolique est la plus importante. Elle peut subir une déshydrogénation, donnant ainsi naissance à de l'acide déhydro-ascorbique.

Voici les formules généralement admises :

```
  H     OH
       C————————┐        CO————————┐        CO————————┐        CO————————┐
       |        |        |         |        |         |        |         |
  H — C — OH    |   H — C — OH     |        C — OH    |        C = O     |
       |        O        |         O        ||        O        |         O
 HO — C — H     |        C = O     |        C — OH    |        C = O     |
       |        |        |         |        |         |        |         |
       C————————┘   H — C——————————┘   H — C——————————┘   H — C——————————┘
       |                 |                  |                  |
  H    C — OH      HO — C — H         HO — C — H         HO — C — H
       |                 |                  |                  |
      CH²OH             CH²OH              CH²OH              CH²OH
```

Glucose — Ac. *l*-ascorbique (forme cétonique) — Ac. *l*-ascorbique (forme énolique) — Ac. déhydroascorbique

La synthèse de l'acide ascorbique est entrée dans le domaine pratique. On peut la faire en partant de la *d*-sorbite et aussi du *d*-glucose.

L'acide ascorbique est fixé dans les cellules sur les mitochondries et sur l'appareil de Golgi. Il se trouve presque totalement à l'état hydrogéné : la forme déhydrogénée ou oxydée ne compte que pour 1/10 ou 1/20 ; sa présence est mise en doute par Roe. Il y aurait, en plus, de l'acide ascorbique lié, qu'on peut libérer par un chauffage dans une solution diluée d'un acide fort (Bezssonoff) : la proportion serait dans le foie de 10 à 14 0/0.

Suivant les espèces animales, l'acide ascorbique doit être considéré comme une vitamine ou comme une hormone : vitamine chez le Cobaye, le Singe et l'Homme, qui sont incapables d'en faire la synthèse ; hormone chez le Rat, la Souris, le Lapin, le Chat et le Pigeon qui ont le pouvoir de lui donner naissance.

Cependant Rohmer et Bezssonoff ont montré que le fœtus humain est capable de fabriquer de la vitamine C ; cette fonction persiste pendans les six premiers mois de la vie extra-utérine, puis elle diminue et disparaît. Il semble en être de même chez le Cobaye, comme en peut s'en rendre compte en comparant la quantité contenue dans les surrénales et le foie, les principaux organes producteurs de l'acide ascorbique, chez le fœtus et chez l'adulte.

Voici les chiffres trouvés par A. Giroud : les quantités sont exprimées en milligrammes et sont rapportées à 1 gramme de tissu frais. En opposition avec ce qui se passe chez le Cobaye, nous mettons les résultats obtenus chez le Mouton : l'opposition est démonstrative :

	Cobaye		*Mouton*	
	Fœtus	*Adulte*	*Fœtus*	*Adulte*
Surrénales	0,56	0,16	0,50	1,39
Foie	0,14	0,04	0,09	0,27

De nombreuses analyses, assez bien concordantes, nous ont fait connaître la quantité d'acide ascorbique contenue dans les organes des diverses espèces animales. Ce sont les capsules surrénales qui en renferment la plus forte proportion, le foie vient ensuite. Voici quelques chiffres empruntés aux travaux de Giroud :

	Quantité d'acide ascorbique contenue dans 100 gr.	
	de surrénales	*de foie*
Souris	143 mgr.	33 mgr.
Rat	294 »	23 »
Lapin	207 »	17 »
Chien	143 »	26 »
Chat.	111 »	18 »
Cheval	197 »	20 »
Bœuf	133 »	29 »

Ajoutons que les moyennes sont plus élevées chez les femelles que

chez les mâles : 24 milligrammes chez le Chien, 30 milligrammes chez la Chienne ; 31 milligrammes chez la Souris mâle et, chez la femelle, 38 milligrammes.

Dans l'hépato-pancréas des Invertébrés, Giroud et Leblond ont trouvé 26 milligrammes o/o chez *Mytilus galloprovincialis*, 150 chez *Octopus vulgaris* (1).

L'acide ascorbique provient de l'alimentation et la quantité fixée par les animaux varie avec le régime. Mais une distinction s'impose entre les animaux capables d'en faire la synthèse et insensibles à la carence et ceux qui doivent utiliser l'acide ascorbique apporté par l'alimentation. Ainsi chez la Souris au régime normal, la quantité contenue dans le foie est de 156 milligrammes ; chez la Souris carencée, la diminution qui se produit est assez légère, car le foie contient encore 143 milligrammes. Les résultats sont bien différents, chez le Cobaye, comme le montrent les chiffres suivants :

	Surrénales	*Foie*
Cobaye normal	120,4	28,6
» carencé	6,3	3,3

Au bout de 3 semaines d'un régime carencé, le foie du Cobaye ne contient plus que 2,9 d'acide ascorbique. La proportion se maintient longtemps à ce niveau, tandis que la teneur en acide ascorbique tend à s'égaliser entre tous les organes.

Si l'on prend le foie d'un Cobaye scorbutique et si on y ajoute de l'acide ascorbique, on constate une augmentation de la consommation d'oxygène dans la proportion de 5 à 57 o/o (Harrison). Ce résultat cadre avec les expériences de Quastel et Wheatley qui ont constaté que l'acide ascorbique favorise l'oxydation de certains acides gras dans le parenchyme hépatique.

L'acide ascorbique provenant de l'alimentation, la quantité qui en est fixée varie avec le régime. Les travaux de Guha et Ghosh semblaient établir que les animaux capables d'en faire la synthèse, utilisaient le glucose ou le mannose dont l'ingestion augmentait la quantité d'acide ascorbique dans l'intestin et le foie. Mais les recherches de von Euler, Gartz et Malmberg, d'Ammon et Grave, de Ch. Mentzer et Mlle Urbain n'ont pas confirmé ce résultat. Ni le glucose ni le mannose n'interviennent et, chez les rats morts d'inanition, le foie et l'intestin contiennent une quantité normale d'acide ascorbique. On ne sait pas encore aux dépens de quelle substance se fait la synthèse.

(1) On trouvera un excellent exposé de la question dans l'article de A. Giroud, Répartition de la vitamine C dans l'organisme. *Ergebnisse der Vitamin-und Hormonforschung*, Leipzig, 1938, t. I, pp. 68-113.

Cf. Giroud et Leblond. Recherches sur l'acide ascorbique. *Soc. de Chimie biologique*, 1936, pp. 173-175. — Répartition de l'acide ascorbique dans l'organisme. *Ibid.*, 1937, pp. 1105-1125.

Chez les animaux qui sont incapables de lui donner naissance, la vitamine C doit être apportée par l'alimentation. Les Cobayes doivent en recevoir, par jour et par kilogramme, 100 milligrammes. Dans l'espèce humaine, les besoins sont bien moins considérables : il suffit d'une dose quotidienne de 50 à 60 milligrammes pour un Homme de 70 kilogrammes.

L'acide ascorbique s'éliminant par l'urine, il est facile d'en établir le bilan chez l'Homme. Euler et Malmberg ont trouvé en Suède, chez les habitants des villes, 25 milligrammes, chez les campagnards, de 5 à 11. L'élimination est de 15 à 25 milligrammes aux Pays-Bas (van Eekelen), un peu moins de 15 milligrammes à Rio de Janeiro (G. Villela).

Ces chiffres permettent de conclure que, dans tous les pays, l'alimentation apporte une quantité insuffisante de vitamine C. On comprend ainsi pourquoi la proportion de l'acide ascorbique, fort élevée chez le fœtus humain, qui a le pouvoir d'en faire la synthèse, subit une chute brusque après la naissance et diminue progressivement au cours de l'existence.

Voici les chiffres que donne Giroud. Ils sont rapportés à 100 grammes de tissu et exprimés en milligrammes :

	Fœtus	*Nouveau-né*	*Enfant*	*Adulte*	*Vieillard*
	—	—	—	—	—
Surrénales	182	70	50	40	10
Foie	26	16	20	15	4

Cette carence habituelle en vitamine C explique la fréquence des formes atténuées du scorbut qu'on observe en Suède dans la proportion de 18 pour 100 habitants (Gœthlin) et aux États-Unis dans une proportion qui varie de 35 à 66 o/o (Dalldorf). Les troubles consistent surtout en altérations gingivales et en une fragilité des capillaires, qu'on apprécie par les nombreuses pétéchies que provoque l'application d'un brassard.

L'acide ascorbique remplit dans l'organisme et spécialement dans le foie un rôle physiologique d'une grande importance. Il protège le glycogène, dont la quantité est fortement diminuée chez les Cobayes scorbutiques. Altenburger, à qui nous devons cette importante constatation, ajoute qu'il favorise la glycogénopexie chez les individus normaux et empêche la désintégration glycogénique que produit la thyroxine (1).

En même temps qu'elle fait baisser le taux du glycogène dans le foie et aussi dans les muscles, la carence en vitamine C diminue la résistance à la fatigue. Chez les animaux normaux, l'acide lactique ne reste pas dans les muscles qui se contractent ; chez les carencés, il s'y trouve en abondance, même pendant le repos ; pendant le travail, la quantité peut

(1) E. Altenburger. Ueber die Beziehungen der Ascorbinsäure zum Glykogenhaushalt der Leber. *Klin. Wochenschrift*, 1936, t. XV, pp. 1129-1131.

encore augmenter de 30 o/o. Voici quelques chiffres empruntés à une note de A. Rakoto-Ratsimamanga (1), qui montrent le parallélisme entre l'augmentation de l'acide ascorbique dans les surrénales, l'augmentation du glycogène dans le foie et les muscles, la diminution de l'acide lactique dans les muscles et le sang.

Acide ascorbique administré pendant 26 jours	*Ac. ascorbique dans les surrénales mgr. p. 100 gr.*	*Acide lactique en mgr. p. 100 gr.*		*Glycogène en mgr. p. 100 gr.*	
		Muscles	*Sang*	*Foie*	*Muscles*
0	6,7	50	9,5	1,29	0,6
15 mgr.	62,1	»	»	5,30	2,95
60 »	125,8	24	3,6	5,90	5,30

L'acide ascorbique intervient dans le métabolisme des lipides, car il transforme la pro-estérase en enzyme, agissant ainsi comme une kinase. Il accélère l'action d'un grand nombre de ferments intrahépatiques, arginase, cathepsine, amylase ; il favorise la désamination de l'histidine.

Szent-Györgyi a découvert dans le foie une *hexosidase,* à action réversible, qui oxyde l'acide ascorbique. Le glutathion intervient pour protéger la vitamine : il est oxydé à sa place. Quand G — SH a disparu, l'acide ascorbique est oxydé à son tour. Il sera ensuite réduit par le glutathion dont l'action est rendue cinq fois plus rapide par le ferment hépatique (2).

De nombreuses recherches expérimentales ont démontré que la quantité d'acide ascorbique contenue dans le foie et dans les surrénales diminue au cours de l'intoxication diphtérique et, à un moindre degré, au cours des infections par le pneumocoque et par le bacille tuberculeux. On a été ainsi conduit à donner des vitamines C aux animaux en expérience et l'on a observé des améliorations incontestables. On a constaté en même temps qu'il se produit une augmentation des propriétés bactéricides du sérum. Voilà une nouvelle voie ouverte aux recherches expérimentales.

L'acide ascorbique peut encore, en s'accumulant dans le foie, prévenir l'anaphylaxie du Lapin (Giroud) et diminuer la toxicité du cyanure de mercure (Max Vauthey).

De récents travaux ont établi que l'action dévolue à la vitamine C, surtout contre le développement du scorbut, est complétée par l'intervention de deux autres vitamines (3). C'est d'abord la vitamine P, isolée par Armentano et Szent-Györgyi, qui agit sur la perméabilité des capillaires : dénommée tout d'abord, citrine, pour rappeler sa formation

(1) Rakoto-Ratsimamanga. Rapports de l'acide ascorbique et de l'activité musculaire. *Société de Biologie*, 1937, t. CXXVI, p. 1134.

(2) F. L. Hopkins and E. J. Morgan. Some relations between ascorbic acid and glutathion. *Biochemical Journal*, 1936, t. XXX, pp. 1446-1462.

(3) Cf. Ph. Pagnez et A. Varay. Deux nouvelles vitamines. *La Presse médicale*, 23 octobre 1937, p. 1486.

dans le citron, la vitamine P est un flavone qui semble identique à la vitamine J retirée des groseilles par H. von Euler.

La deuxième vitamine, la vitamine K (Koagulationvitamine) découverte par Dam, agit sur la coagulation du sang. Sa déficience explique les troubles de la coagulation sanguine qu'on observe dans le scorbut et dans les ictères par rétention.

La vitamine K est abondamment répandue dans les végétaux et se trouve en grande quantité dans le foie du Porc. On n'en décèle pas dans le foie de la Morue. Elle semble agir sur la prothrombine dont elle favorise la transformation. C'est un produit liposoluble, thermostable, qui renferme un noyau indol.

On sait que la vitamine D se trouve en abondance dans le foie de certains Poissons et dans l'huile qu'on en peut extraire, dans l'huile de foie de Morue par exemple. Elle a pour source principale l'ingestion des êtres microscopiques irradiés dont l'ensemble constitue le plankton.

Signalons encore la présence dans le foie d'une petite quantité de vitamine E, qui semble jouer un rôle dans le métabolisme du fer.

XIII

ACTION DU FOIE SUR LES POISONS

On savait depuis longtemps que le foie est capable d'arrêter et d'emmagasiner diverses substances toxiques. Cette fonction protectrice semble au premier abord ne pouvoir s'exercer que dans certaines conditions spéciales. On conçoit que, pendant toute l'existence d'un être, elle puisse n'avoir jamais l'occasion de se manifester.

Les travaux modernes, en appelant l'attention sur la fréquence des auto-intoxications et en établissant que l'organisme absorbe et fabrique constamment des poisons, ont mis au premier rang le rôle protecteur du foie et ont démontré que cette glande est forcée à tout moment d'intervenir. Ils ont eu aussi pour conséquence de modifier nos conceptions sur les intoxications et d'en faire donner une définition nouvelle, extrêmement large et compréhensive.

On doit admettre aujourd'hui qu'il y a intoxication toutes les fois qu'est modifiée la constitution chimique des liquides où plongent les éléments vivants : sang, lymphe, plasmas interstitiels. Pour que les phénomènes toxiques se manifestent, il faut que le trouble chimique atteigne l'intérieur même de la cellule, c'est-à-dire la partie liquide dans laquelle sont plongées les micelles, les véritables éléments doués de vitalité. Sans rechercher par quel mécanisme se développent les troubles micellaires et sans vouloir discuter les arguments qui semblent

établir que l'intoxication est essentiellement caractérisée par des modifications colloïdales, il nous suffit de rappeler que le jeu régulier de l'organisme exige que la constitution chimique du milieu organique reste invariable ou tout au moins ne subisse pas de trop profondes modifications. Or le foie intervient pour maintenir ou rétablir la constitution chimique de l'organisme (1).

Si l'on envisage la question de ce point de vue élevé, on doit reconnaître qu'il n'est pas irrationnel de décrire une action du foie sur les poisons. Certes l'expression a le défaut d'évoquer une conception téléologique surannée. Le foie n'est pas un organe ayant pour fonction de transformer des substances qui pourraient être nuisibles à l'organisme. Il exercerait ainsi une action élective, singulièrement mystérieuse. En réalité, son rôle se ramène à arrêter et emmagasiner les substances anormales ou même normales qui se trouvent en excès dans le sang de la veine porte et à faire subir à certaines d'entre elles des transformations d'ordre chimique. Il contribue ainsi, comme beaucoup d'autres organes, à maintenir fixe et invariable la constitution chimique du sang, c'est-à-dire, si l'on adopte la définition que nous avons proposée, à éviter l'intoxication. C'est une propriété générale qui est plus marquée dans le foie que dans tout autre organe et qui mérite par conséquent une étude spéciale.

Nous avons déjà décrit divers processus chimiques qui se passent dans le foie et aboutissent à la transformation des substances toxiques en substances inoffensives. Nous avons vu, par exemple, que les savons, les peptones, les sels ammoniacaux sont arrêtés et modifiés. Les sels ammoniacaux donnent de l'urée ; or, pour un même poids d'azote, l'urée est 40 fois moins toxique que le carbonate d'ammonium ; elle exerce une action sur la sécrétion urinaire, qui démontre la collaboration du foie et du rein. C'est, comme l'ont établi Ch. Richet et Bouchard, un véritable diurétique physiologique.

Pour mettre en évidence l'action du foie sur les poisons, on peut employer sept procédés différents :

1° Empoisonner un animal et doser la quantité de poison qui s'est accumulée dans les tissus et les organes ;

2° Étudier l'élimination des poisons par l'urine et les variations qui se produisent quand le foie est lésé ;

3° Déterminer comparativement la dose mortelle d'une substance, suivant qu'on l'introduit par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte ;

4° Étudier comparativement la toxicité d'une substance chez un ani-

(1) Roger. Action du foie sur les poisons. *Thèse de Paris*, 1887. — Colosanti, *Ricerche esequite nell' Instituto di farmacologie sperimentale e di chimica fisiologica*, Rome, 1896, vol. III : *La funzione prottetiva del fegato*. — Petrone, La funzione prottetrice del fegato. *La Pediatria*, n°s 10-11, Napoli, 1900. — E. L. Opie. Pathologic Physiology of Liver in relation to intoxication and infection. *The Journal of American med. Association*, 10 novembre 1925, p. 1533.

mal intact et chez un animal dont la veine porte a été liée ou qui a subi une fistule porto-cave ;

5° Étudier la toxicité d'une substance chez un animal normal et chez un animal dont le foie est lésé ou supprimé ;

6° Rechercher ce que devient la toxicité d'un corps quand on l'a laissé en contact avec les cellules hépatiques ;

7° Rechercher ce que devient la toxicité d'une solution quand on l'a fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle.

Ces différentes méthodes se complètent les unes les autres et conduisent à des résultats concordants.

ACTION DU FOIE SUR LES POISONS MINÉRAUX

Il ne faut pas croire que le foie arrête indistinctement toutes les substances que lui amène la veine porte. Il exerce une action élective qui apparaît très nettement quand on étudie les sels minéraux.

Un grand nombre de poisons minéraux s'accumulent dans le foie ; quelques-uns s'éliminent par la bile ; c'est le cas des bromures, des iodures, du ferrocyanure de potassium, du salicylate de soude. On a mis à profit cet arrêt du salicylate pour explorer le fonctionnement du foie : Roch et Schiff font ingérer à des malades, vers 8 heures du matin, 0 gr. 04 de salicylate de soude ; ils recueillent les urines émises de 8 à 11 heures, puis de 11 à 13 heures. Ils y recherchent le salicylate au moyen du perchlorure de fer. Un foie normal retient la totalité de la dose ingérée : un foie pathologique en laisse passer une partie. Le procédé est simple et suffisamment précis.

L'action du foie s'exerce surtout sur les métaux lourds. Le lactate de fer est trois fois moins toxique quand on l'injecte par un rameau de la veine porte que lorsqu'on l'introduit par une veine périphérique. Dans les mêmes conditions, l'albuminate de cuivre perd la moitié de sa toxicité.

D'autre part, le foie emmagasine et conserve pendant longtemps les sels de mercure, de plomb, d'arsenic. Il élimine par la bile une petite quantité de ces mêmes sels. Les sels de manganèse, d'antimoine, d'argent, de zinc, passent également dans cette sécrétion.

L'accumulation des métaux lourds s'explique en partie par les combinaisons qu'ils contractent avec les nucléines, en partie par leur réduction et leur fixation à l'état métallique dans les cellules de Kupffer. C'est ce que Siccardi et Roncato ont observé sur des chiens soumis à l'intoxication saturnine.

Les substances métalliques qui se déposent dans le foie peuvent y séjourner fort longtemps. Philippeau a trouvé du cuivre dans le foie d'un Lapin, 1 mois après qu'on eût cessé de lui faire ingérer ce métal. White avait déjà observé des faits analogues.

L'élimination du mercure semble encore plus lente. Kussmaul a retrouvé ce métal au bout de 4 et 12 mois et Colson après plusieurs années. Ainsi s'expliqueraient les faits de mercurialisme tardif rapportés par Kussmaul : on a vu survenir de la salivation mercurielle à la suite d'un refroidissement ou d'une cure sulfureuse, plusieurs années après la cessation d'un traitement hydrargyrique.

La plupart des substances minérales et diverses substances organiques, après avoir été arrêtées par le foie, s'éliminent au moins en partie, par la bile, comme nous l'avons indiqué en parlant de cette sécrétion (pp. 132-136).

ACTION DU FOIE SUR LES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX

L'action du foie sur les alcaloïdes végétaux, signalée par Héger et Schiff, peut être facilement démontrée en pratiquant des injections comparatives par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Il faut seulement avoir soin de diluer la substance en tenant compte de son équivalent toxique ; autrement dit, la dose reconnue mortelle, quand on l'injecte dans une veine périphérique, devra être contenue dans 10 ou 20 centimètres cubes de liquide, et celui-ci devra être introduit peu à peu et très lentement ; c'est pour avoir négligé ces précautions que plusieurs expérimentateurs n'ont pas réussi à mettre en évidence l'action protectrice du foie ; qu'il s'agisse des poisons ou qu'il s'agisse du sucre, cette glande laisse passer les solutions concentrées. Nous avons montré, par exemple, que le foie ne modifie pas la toxicité d'une solution de nicotine à 0,50 o/o ; que l'injection soit faite par une veine périphérique ou par la veine porte, la dose mortelle est la même dans les deux cas ; elle oscille autour de 5 milligrammes. Mais si l'on emploie une dilution à 0,05 o/o, les résultats sont bien différents : pour tuer 1 kilogramme d'animal, il faut introduire 7 milligrammes par une veine périphérique et 14 par un rameau de la veine porte.

La nécessité de la dilution ressort encore des expériences fort intéressantes de Chouppe et Pinet (1), qui n'en ont d'ailleurs pas saisi l'interprétation. En injectant sur des Chiens, par un rameau de la veine porte et aussi par l'artère fémorale, une solution de chlorhydrate de strychnine à 1 pour 1.250, on n'observe aucun trouble ; puis brusquement, au bout d'une dizaine de minutes, les convulsions éclatent, aussi fortes que si l'injection avait été faite par une veine périphérique. Il y a eu seulement un retard dans les manifestations ; mais la dose mortelle est sensiblement la même : 0 mgr. 25 par une veine périphérique ;

(1) Chouppe et Pinet, Action du foie sur la strychnine. *Soc. de Biologie*, 26 novembre 1887, pp. 706-709.

0,20 à 0,30 par une artère, 0,3 à 0,31 par la veine porte. C'est que dans ces conditions, il se produit une vaso-constriction intense qui empêche le passage du poison, sans en permettre l'absorption par le tissu hépatique. J'avais eu le soin d'indiquer, dès mes premiers travaux, que la dose mortelle par kilogramme doit être diluée dans une dizaine de centimètres cubes. Puisqu'elle est de 0 mgr. 25, il faut employer une dilution à 1 p. 4.000. Dans ces conditions, l'action du foie est facilement mise en évidence, car la vaso-constriction qui se produit est moins brutale, elle favorise le contact du poison avec le tissu hépatique et sa pénétration dans les cellules qui vont l'arrêter et le transformer.

En opérant dans des conditions bien déterminées, en utilisant des solutions fort diluées et en les injectant lentement, j'ai reconnu que la plupart des alcaloïdes (nicotine, morphine, atropine, quinine, strychnine, cicutine) perdent la moitié de leur toxicité en traversant le foie.

Par la méthode des circulations artificielles, Woronzow a établi que le foie fixe la nicotine, l'aconitine, la digitaline, l'atropine, la physostigmine, la picrotoxine, la strychnine, l'adrénaline ; son action sur la muscarine et la ricine est particulièrement énergique.

Si l'on extirpe le foie d'une Grenouille, les sels de strychnine et, d'après Schupfer, l'apomorphine et la pilocarpine ont une toxicité semblable, qu'ils soient introduits sous la peau ou dans l'intestin. Si les animaux normaux résistent mieux quand le poison est donné par le tube digestif, ce n'est pas, comme on le croyait, parce que l'absorption est plus lente, c'est parce que le foie peut intervenir. Quand on opère sur des Grenouilles privées de foie et qu'on leur injecte de la strychnine, aux unes sous la peau, aux autres dans une anse intestinale, on constate que ces dernières succombent plus rapidement. Mann et ses collaborateurs ajoutent que les Grenouilles dont on a extirpé le foie supportent mal les faibles doses de nicotine et se rétablissent beaucoup plus lentement que les Grenouilles normales ou splénectomisées. Au contraire, la ligature des vaisseaux afférents du rein, chez une Grenouille, grâce aux anastomoses qui relient, chez cet animal, le système porte rénal au système porte hépatique, détermine une congestion du foie ; elle augmente ainsi son action sur les poisons.

Les résultats sont analogues quand on opère, comme l'ont fait Kolliar, Magnus Alsleben, Rothberger et Winterberg, Fischler sur des Chiens munis d'une fistule d'Eck. La dose toxique est identique, que l'alcaloïde soit introduit par l'estomac ou sous la peau. Schmiedebert a constaté que le Chien, insensible à l'état normal à l'action hypnotique de l'uréthane, en subit les effets si l'on a pratiqué une anastomose porto-cave.

Par des expériences comparatives sur des Chiens normaux et sur des Chiens auxquels il avait extirpé le foie, Mann a mis en évidence l'action de cette glande sur la strychnine et sur la nicotine. Il a constaté aussi, par la méthode des circulations artificielles, que le foie détruit la nico-

tine. Il a montré encore qu'une dose de nicotine, trop faible pour modifier la pression artérielle chez un Chien normal, est capable d'agir sur un Chien hépatectomisé (1).

Sur les petits animaux comme la Souris, il est impossible d'enlever le foie, mais on obtient des résultats intéressants en pratiquant des résections plus ou moins étendues. Dans ces conditions, Waelsch et Selye ont constaté que l'avertine, ou alcool tribromo-éthylique $CBr^3 - CH^2OH$, est fort mal supporté, les animaux endormis par une petite dose se rétablissent fort lentement.

Partos a mis en évidence l'action du foie par une méthode indirecte. Il a lié les uretères chez des Lapins et a constaté que les animaux résistaient à de petites doses de curare, l'élimination rénale était supprimée mais l'action du foie suffisait à sauver l'organisme.

Aux alcaloïdes que nous avons déjà indiqués, il faut ajouter la santonine. Si l'on en fait ingérer 2 centigrammes à un Homme et si on recueille les urines, on peut facilement en suivre l'élimination au moyen de la lessive de soude, qui donne une coloration rouge : l'élimination commence au bout d'une heure, atteint son maximum vers la quatrième heure pour se terminer au bout de 9 heures. En cas d'affection hépatique, l'élimination serait plus rapide et moins régulière. Akel Moukhtar propose l'emploi de la santonine comme méthode d'exploration des fonctions hépatiques. Les résultats qu'il rapporte ont été controuvés par Carrière, Martin et Dufossé, confirmés par Fucci.

L'action du foie ne s'étend pas indistinctement à tous les alcaloïdes et n'est pas identique chez toutes les espèces animales ; ainsi, d'après Héger, le foie de la Grenouille agit énergiquement sur l'hyoscyamine ; le foie du Lapin n'a que peu d'influence ; celui du Cobaye n'en a pas du tout. Le foie du Chien est également inactif (Buys).

Les expériences de Clark sont fort intéressantes, parce que l'auteur a opéré comparativement avec le sang, le foie et les divers tissus de plusieurs espèces animales. Il a constaté que le foie de la Grenouille, par une action analogue à celle des ferments, détruit l'atropine ; le cœur et le rein agissent également, mais à un degré bien moindre. Les autres tissus sont sans effet. Le foie du Lapin est doué d'un pouvoir neutralisant très énergique ; le sang possède une certaine influence ; les autres tissus ne font rien. Les divers organes du Chien, du Chat, du Rat, ne modifient pas la toxicité de l'atropine.

Cette action du foie, déjà si marquée, est encore plus énergique, quand les animaux ont été préparés par des injections préalables de la substance toxique. C'est ce que démontre l'étude de la morphine. Albanese a constaté que le foie des Chiens accoutumés à cet alcaloïde, le neutralise beaucoup plus énergiquement que le foie normal. E. S. Faust arrive à une conclusion semblable. La destruction par le foie peut deve-

(1) M. Blum, H. Essex and F. Mann. The role of the liver in the destruction or inactivation of nicotine. *Amer. Journal of Physiology*, 1932, t. C, pp. 167-172.

nir tellement intense que l'élimination par l'urine diminue malgré l'augmentation des doses. C'est ce que Langer a reconnu sur des Chiens et des Lapins accoutumés à la diacétyl-morphine. L'augmentation de l'action du foie a été également constatée dans l'accoutumance à la nicotine (Dixon et Lee) et à l'atropine (Cloetta, Schirn). Ces résultats expliquent, en partie, le mécanisme de l'accoutumance aux poisons.

Action antitoxique du foie sur l'ammoniac et les composés azotés. — En parlant du rôle uréopoétique du foie, nous avons étudié la transformation des sels ammoniacaux en urée. Pour un même poids d'azote, l'urée est 40 fois moins toxique que le carbonate d'ammonium. Ce sel est arrêté par le foie, comme le démontre l'injection comparative par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte et comme on peut l'établir également par la méthode des circulations artificielles. En pratiquant l'abouchement de la veine porte dans la veine cave, Pavlov et Massen ont vu survenir chez les Chiens opérés une série de troubles qui traduisent l'auto-intoxication de l'organisme : changement de caractère des animaux qui deviennent méchants et entêtés ; accès de crises convulsives, cloniques et tétaniques, à la suite desquelles on peut observer une démarche ataxique et une cécité passagère. Ces accidents sont surtout fréquents au cours d'une alimentation carnée. Nencki et Hahn qui ont analysé l'urine des animaux, ont constaté une diminution de l'urée, dont la quantité peut tomber de 15 grammes à 3 grammes en 24 heures, tandis que la proportion d'ammoniac qui, avant l'opération était de 3,8 o/o monte à 9 et même à 20 o/o. L'excrétion de l'ammoniac augmente au moment des crises. Nencki et Hahn admirent que l'ammoniac se trouvait à l'état de carbamate et que ce sel prenait naissance dans les tissus ; il représenterait le terme ultime de la transformation des protéines dans les milieux alcalins.

A la suite de leurs recherches expérimentales, Pavlov et ses collaborateurs rejetèrent l'action de l'ammoniac qui produit des troubles différents et attribuèrent les accidents qu'ils observaient à l'action de l'acide carbamique. Les Chiens qui recevaient dans les veines o gr. 25 de carbamate de sodium par kilogramme, étaient pris d'une tendance invincible au sommeil ; si on les forçait à marcher, ils vacillaient et leurs mouvements étaient ataxiques. Une dose de o,3 produisait au contraire une agitation continuelle, des impulsions, des troubles oculaires, puis survenait une période très curieuse de catalepsie. Une dose de o,6 provoquait des convulsions. Une dose supérieure amenait des crises tétaniques et finalement la mort.

L'action nocive du carbamate de sodium est annihilée par le foie ; car l'ingestion de ce sel, bien tolérée par les animaux normaux, provoque chez les animaux porteurs d'une fistule porto-cave, les mêmes accidents que l'injection intraveineuse.

Hahn, Massen, Nencki et Pavlov concluent de leurs expériences que

l'acide carbamique explique tous les accidents de l'insuffisance hépatique et même ceux de l'urémie.

Les conclusions auxquelles s'étaient arrêtés Pavlov et ses collaborateurs ne peuvent être admises sans réserve.

Magnus-Alsleben (1) les a soumises à une critique très serrée. Il fait remarquer tout d'abord que les accidents toxiques décrits chez les Chiens auxquels on a pratiqué une fistule d'Eck, sont fort inconstants. Sur 18 Chiens opérés par Rothberger et Winterberg, 3 seulement eurent le syndrome toxique ; 3 également sur les 35 mis en expérience par Matthews et Miller. Les dosages de l'ammoniac ont été faits par des procédés qui aujourd'hui paraissent insuffisants. Il faudrait reprendre cette étude avec les méthodes nouvelles. L'alcalinité de l'urine ne semble pas avoir grande importance, car chez des Chiens normaux, nourris avec de la viande, les urines sont neutres et même alcalines, $1 : 10^{-7}$ à $1 : 10^{-6}$; chez l'Homme on peut admettre en moyenne $1 : 10^{-5}$.

Les expériences de Mann et Magath sur les effets produits par l'extirpation du foie sont venues donner un dernier coup à la théorie de Pavlov et ont fait attribuer à une insuffisance glycémique les accidents observés par le savant russe. Cependant il ne faut pas rejeter complètement les conclusions de Pavlov. Les méthodes d'analyse étaient insuffisantes et la formation d'acide carbamique n'est nullement démontrée. Mais « l'intoxication carnée » semble réelle. Elle a été observée et décrite par Fischler, qui l'attribue à l'alcalose ; on en empêche le développement en ajoutant de l'acide phosphorique à l'alimentation. Nous avons déjà rapporté les expériences de Monguio, qui a constaté chez les animaux porteurs d'une anastomose porto-cave, une intoxication ammoniacale à la suite du régime carné et qui a vu qu'on l'atténue et qu'on la fait disparaître par l'administration des glucides.

Les derniers travaux publiés sur la question confirment l'existence d'une intoxication carnée chez les Chiens porteurs d'une fistule porto-cave. Mais ce n'est pas à l'ammoniac qu'il en faut attribuer le développement. D'après Fuchs, il faudrait rattacher les accidents à la guanidine, à la méthylguanidine ou à des corps voisins. Cette opinion s'appuie sur des recherches expérimentales démontrant que l'intoxication par la guanidine se traduit par des symptômes analogues à ceux qu'on observe dans l'intoxication carnée : mouvements et crises cloniques, somnolence, fureur, paralysie et finalement coma.

Les recherches de Gomez Marianio, Sanz, Ibanez et Perez démontrent que ces manifestations nerveuses sont sous la dépendance de lésions encéphaliques. Or, des lésions semblables ont été décrites chez les Chiens porteurs de fistule d'Eck par Joseph Balo et Bela Korpassy, par Krauspe et Gebhardt et par Fiessinger, Cornil, Poursines et Pal-

(1) E. MAGNUS-ALSLEBEN, Ueber die Bedeutung der Eckshen Fistel fur die normal und pathologische Physiologie der Leber. *Ergebnisse der Physiologie*, 1920, t. XVIII, pp. [illegible].

las (1). Les lésions observées sont multiples : il y a des altérations dégénératives des cellules ganglionnaires, surtout marquées dans l'intoxication chronique ; des lésions névrogliques, prédominant dans les noyaux gris centraux et dans la substance blanche voisine ; des altérations vasculaires, congestion et suffusions hémorragiques.

Il est inutile d'insister sur l'importance de ces résultats qui démontrent la possibilité d'encéphalites toxiques relevant d'une insuffisance hépatique.

Parmi les substances azotées qui se trouvent dans le sang et que le foie transforme, il faut citer la méthylamine, dont la proportion atteint 10 à 20 0/0 de l'ammoniac sanguin. Ce corps semble provenir de la dégradation du glycocolle :

$$\underset{\text{Glycocolle}}{CH^2 - NH^2 - COOH} = \underset{\text{Methylamine}}{CH^3 - NH^2} + CO^2$$

Par la méthode des circulations artificielles, R. Kohn (2) a démontré que la méthylamine est désaminée dans le foie et donne l'acide glyoxylique et de l'ammoniac, qui sera transformé en urée :

$$\underset{\text{Méthylamine}}{2CH^3 - NH^2} + 4O = \underset{\text{Ac. glyoxylique}}{CH(OH)^2 - COOH} + 2NH^3$$

L'histamine, qui provient de la décarboxylation de l'histidine et dont le rôle physiologique est considérable, est une substance fort toxique : d'après Abel et Kuboa, il suffit de 1/10 de milligramme pour tuer un Cobaye. Dale attribue à l'histamine les manifestations du choc anaphylactique.

Le foie agit sur l'histamine et sur les autres amines toxiques, comme il agit sur les amino-acides et les polypeptides. Dans les cas d'insuffisance hépatique, une intoxication se produit par ces diverses substances. Elles s'accumulent toutes pendant l'agonie, expliquant la torpeur et le coma qui terminent l'existence.

ACTION DU FOIE SUR LES DIVERS POISONS ORGANIQUES

Le foie agit sur l'alcool. Gioffredi a montré qu'on augmente un peu la sensibilité de la Grenouille en lui extirpant le cerveau ; l'ablation du foie a une influence plus marquée. Si l'on retire les deux organes, des doses qui ne produisaient aucun accident chez une Grenouille saine amènent une mort rapide. Poussant plus loin l'analyse, Battelli et

(1) R. Kohn. Methylamin als Zwischenprodukt des Glykokollabbaues in der überlebenden Leber. *Zeitschrift f. physiolog. Chemie*, 1931, t. CC, pp. 191-208.

(2) N. Fiessinger, L. Cornil, Y. Poursines et J. Pallas. Les lésions encéphaliques consécutives à la fistule d'Eck. *Annales d'anatomie pathologique*, juillet 1937, pp. 553-564.

Stern ont reconnu que le foie renferme une *alcoolase* transformant l'alcool en acide acétique. Hirsch a montré que la bouillie de foie exerce sur l'alcool une action oxydante énergique. La présence de l'oxygène semble indispensable. L'action est due à un ferment qui est détruit par le chauffage et par certains poisons, comme le sublimé et le cyanure de potassium. Contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, le foie des animaux accoutumés n'agit pas plus énergiquement que le foie des animaux normaux.

Ces faits ont été confirmés et complétés par Éliane Le Breton, qui a suivi l'oxydation de l'alcool sur des coupes minces de foie. N. Fiessinger, H. Bénard et Courtial, par la méthode des perfusions hépatiques, ont vu l'alcool disparaître suivant une loi linéaire. La quantité oxydée par kilogramme et par heure varie de 0 gr. 95 à 1,62, soit en moyenne 1,35. Si au liquide qu'on utilise on ajoute de 0,2 à 0,3 0/00 de cyanure de potassium, la transformation s'arrête ; l'hyposulfite de soude, à la dose de 1 à 2 0/00 fait reprendre légèrement la combustion de l'alcool.

L'action du foie s'étend aux venins. Billard l'a démontré en triturant le venin de la Vipère avec du foie de Porc. Nechkovitch a étudié le venin du Cobra qu'il a injecté à des Lapins comparativement par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Les différences ont été assez légères. L'expérience la plus démonstrative est celle où deux Lapins, de même poids, reçurent une même dose de poison, soit 3 milligrammes, l'un dans la région anale, l'autre dans le fond du rectum : le premier succomba en 50 minutes, le second survécut.

L'étude de l'action exercée par le foie sur les *poisons putrides* et *intestinaux* est à peine ébauchée.

Dans des expériences déjà anciennes nous avons reconnu que le foie arrête les poisons putrides solubles dans l'alcool ; pour amener la mort, il faut en injecter deux fois plus par la veine porte que par les veines périphériques. Les résultats ont été semblables avec l'extrait alcoolique de matières typhiques débarrassé de sels potassiques.

De tels extraits ne renferment qu'une partie des poisons putrides et ceux-ci ne représentent qu'une partie des poisons intestinaux. Les recherches que nous avons faites avec Garnier démontrent la haute toxicité des extraits pratiqués avec le contenu de l'intestin grêle. La toxicité va en diminuant à mesure que le chyme progresse ; elle est peu marquée dans le gros intestin malgré les putréfactions qui s'y passent. Les substances toxiques de l'intestin grêle proviennent, d'une part, des sécrétions qui s'y déversent et, d'autre part, des transformations que subissent les aliments : aussi la toxicité varie-t-elle avec le régime : elle diminue par l'usage du lait.

Nous ne savons si ces produits toxiques sont absorbés, ni s'ils interviennent dans certains états pathologiques. Il est néanmoins intéressant de rechercher si le foie est capable d'exercer sur eux une action d'arrêt.

En pratiquant, sur des Lapins, des injections comparatives par les

veines périphériques et les veines intestinales, nous avons constaté que les résultats varient totalement suivant les concentrations de l'extrait. Il faut, pour que l'action du foie se manifeste, que les liquides soient fortement dilués : on obtient alors des résultats tout à fait démonstratifs, comme on peut le voir en parcourant les chiffres suivants, qui indiquent la quantité de chyme contenue dans la dose injectée :

	Dose mortelle par les veines		
	périphériques	*intestinales*	*Rapport*
	cc.	cc.	
	0,53	1,14	2,15
	0,56	1,42	2,53
	1,17	3,63	3,1
	0,86	2,92	3,39
Moyennes.	0,78	2,27	2,79

Magnus Alsleben a constaté également que l'extrait du contenu intestinal d'un Chien est fort toxique quand on l'injecte dans les veines périphériques d'un Lapin ; il est parfaitement supporté quand on l'introduit par la veine porte.

Dans le gros intestin prennent naissance les poisons putrides, parmi lesquels l'indol, le phénol, le scatol, dont nous avons déjà indiqué les transformations (pp. 294-295). Il se produit aussi de l'hydrogène sulfuré qui est retenu par le foie. En introduisant une dissolution de ce gaz comparativement sous la peau et dans le rectum d'un Lapin et en plaçant devant les narines de l'animal un papier imbibé d'une solution d'acétate de plomb, on peut suivre par la coloration que prend le papier, l'élimination du gaz et déterminer ainsi l'activité fonctionnelle du foie.

Parmi les autres substances toxiques qui prennent naissance dans l'intestin et qui sont retenues et transformées dans le foie, on peut citer l'acide oxalique, résultant de la fermentation microbienne des glucides ; l'acétone, ayant la même origine ; des acides gras, dont l'acide formique est le plus toxique ; des traces d'acide cyanhydrique ; des alcaloïdes dont la putrescine et la cadavérine. Il faut faire une place spéciale à l'histamine, qui provient de la putréfaction des albumines, et dont nous avons déjà indiqué les transformations.

Les poisons d'origine intestinale sont partiellement neutralisés par les parois de l'intestin, par le sang de la veine porte (Becher) et finalement par le foie.

Les diverses substances sur lesquelles le foie peut agir lui étant amenées par la veine porte, il était intéressant de savoir si le sang recueilli dans ce vaisseau possède des propriétés spéciales. Dans ce but nous avons étudié comparativement le sang défibriné du Chien recueilli dans la veine porte, dans la veine sushépatique et dans les veines crurales. Ce sang était injecté à des Lapins par la voie intraveineuse. La dose mortelle a été de 25 centimètres cubes avec le sang de la veine périphérique et de 23, chiffre à peu près identique, avec le sang de la veine sus-

hépatique. La toxicité du sang porte a été très variable : tantôt elle ne dépassait pas la normale, tantôt elle était tellement élevée qu'il suffisait d'introduire 10 et même 8 centimètres cubes pour amener la mort.

Répétant ces expériences déjà anciennes, Jappeli est arrivé à des résultats analogues. Il a recherché ensuite les effets produits par la transfusion directe du sang portal d'un Chien dans les veines périphériques d'un autre Chien. Quand l'animal qui fournissait le sang était nourri avec du pain, la transfusion n'était suivie d'aucun trouble ; quand il était nourri avec de la viande, on constatait chez le transfusé des accidents légers, mais indéniables. L'injection de 300 à 350 centimètres cubes provoquait de la somnolence, de la mydriase et, deux fois, amena une salivation intense. Si les manifestations sont peu marquées, c'est que la quantité de substances toxiques absorbées dans l'intestin ne doit pas être considérable, au moins dans les conditions normales.

Dans ces derniers temps, la question a été reprise par Widal, Abrami et Iancovesco. En abouchant la veine porte à la veine cave, ces savants ont constaté que, si le Chien est en digestion, une crise hémoclasique se développe, caractérisée par un abaissement des leucocytes, une modification de la coagulation sanguine, une diminution de l'indice réfractométrique du sérum. Les mêmes troubles sont produits par une injection dans la veine saphène d'une dose relativement minime, 30 à 40 centimètres cubes de sang recueilli dans la veine porte. Widal et ses collaborateurs admettent que les matières protéiques absorbées à un stade peu avancé de leurs transformations digestives, probablement à l'état d'albumoses et de peptones, doivent être arrêtées par le foie, sous peine de déclencher une crise hémoclasique.

La toxicité spéciale du sang de la veine porte nous paraît due bien plutôt à des albumines qu'à des peptones contenues dans le plasma. Des albumines se reconstituent dans les parois du tube digestif ; mais ces albumines sont encore incapables de subvenir à la nutrition et doivent subir une transformation ultime dans le foie.

Cet organe possède, en effet, la propriété de modifier les albumines hétérogènes. C'est ce que Giussano a établi en injectant à des Lapins, comparativement par les veines périphériques et les veines intestinales, du sérum provenant d'animaux différents.

H. Bénard et R. Paumier ont étudié par le même procédé le sérum des urémiques dont la haute toxicité dépend, comme nous l'avons montré autrefois, des matières protéiques. Voici les chiffres qu'ils ont trouvés :

Maladie	*Urée du sang*	*Toxicité par*		*Rapport*
		les v. périph.	*la v. porte*	
Urémie	2,64	7,14	19,2	2,7
»	0,47	10,2	46	4,6
»	2,85	8	37	4,6
»	4,17	6,6	13,4	2
Artério-sclérose . . .	0,27	7,6	12,5	1,6
Aortite	»	10	21	2

Le contact du sérum avec la pulpe hépatique et comparativement avec la pulpe rénale met encore en évidence le rôle du foie.

Maladie	*Toxicité du sérum*	*Toxicité après contact avec* la pulpe rénale	la pulpe hépatique
Urémie	8	9,6	12
»	8,7	6,3	18
Asystolie	17,7	21	31

Cette dernière série d'expériences est fort intéressante. Elle montre que le foie n'exerce pas sur les poisons une influence banale, un pouvoir d'adsorption qui pourrait être dévolu à tous les tissus, il possède une véritable action spécifique. Le rein, par contre, est inefficace, même sur le sérum des urémiques.

L'action la plus curieuse peut-être est celle que le foie exerce sur les substances toxiques contenues dans les extraits de la muqueuse intestinale. En faisant macérer l'intestin grêle d'un Lapin dans de l'eau salée, on obtient un liquide qui, injecté dans les veines, abaisse fortement la pression artérielle et, si la dose est suffisante, entraîne rapidement la mort. En commençant par introduire de très petites quantités, on immunise l'animal en quelques minutes et on le met en état de supporter, sans trouble appréciable et sans le moindre abaissement de la pression, des doses supérieures à celles qui tuent les animaux neufs. C'est un exemple de cette accoutumance rapide que nous avons proposé de désigner sous le nom de tachysynéthie (ταχύς, rapide ; συνήθεια, accoutumance).

Si on répète les mêmes injections par une veine intestinale, on constate que les abaissements de pression persistent, mais sont très peu marqués. Dans une expérience, 5 centimètres cubes d'extrait injectés par une veine périphérique amènent une chute durable de 80 millimètres ; une dose de 8 centimètres cubes introduite par la veine porte provoque une dépression passagère de 20 millimètres. Dans une autre expérience, une dose de 12 centimètres cubes d'une macération deux fois plus diluée, amène une chute de 48 millimètres chez l'animal injecté par la veine périphérique et de 4 millimètres chez l'animal injecté par la veine porte.

Ainsi le foie diminue considérablement l'action hypotensive des extraits intestinaux ; mais, par une dissociation élective, il n'entrave nullement le pouvoir tachysynétique, de telle sorte que l'animal préalablement injecté par une veine intestinale, supportera, sans présenter le moindre trouble, une injection par les veines périphériques d'une dose égale ou supérieure à la dose mortelle. Il serait intéressant de poursuivre l'étude de la question et de rechercher, si au cours de l'occlusion intestinale, dont les accidents dépendent, non pas des putréfactions microbiennes, mais des poisons formés dans l'intestin lui-même, le foie n'exercerait pas encore une action protectrice.

Lorsqu'on pratique la ligature lente de la veine porte, le sang provenant de l'intestin est détourné du foie et, par les anastomoses, passe dans la circulation générale. Les poisons arrivant directement au rein sont éliminés en grande abondance. En étudiant la toxicité urinaire, avant et après la ligature, Bisso a constaté une augmentation considérable du coefficient urotoxique. Voici les chiffres qu'il donne :

	Coefficients urotoxiques — *Ligature lente de la veine porte*		
Régime alimentaire	*Avant*	*Après*	*Rapport*
—	—	—	—
Viande	0,43	0,95	2,2
Graisse	0,34	0,87	2,55
Pain	0,32	0,92	2,87
Régime mixte. . . .	0,29	0,91	3,13
» lacté	0,27	0,83	3,07

En revanche, la toxicité de la bile diminue. Ce résultat fort curieux a été mis en évidence par Lugli. Après la ligature lente de la veine porte, la quantité de bile recueillie par une fistule, baisse légèrement. La densité tombe de 1018 à 1012 ; les matières solides passent de 7,93 à 4,85 o/oo. Avant la ligature, il suffisait pour tuer un Lapin de lui injecter dans les veines 21 centimètres cubes par kilogramme. Après la ligature il faut 34 centimètres cubes. Au bout de quelque temps, la densité, l'excrétion des matières solides et la toxicité se relèvent : c'est qu'une circulation vicariante s'est développée qui assure, quoique d'une façon encore imparfaite, le fonctionnement du foie.

Utilisant la méthode proposée par Bouchard, nous avons fait autrefois des recherches sur le pouvoir des urines émises par des malades atteints de diverses affections hépatiques et nous avons constaté que toutes les affections chroniques du foie, qui déterminent de profondes altérations cellulaires, augmentent la toxicité urinaire. Il nous suffit de citer la cirrhose atrophique, le cancer massif et le cancer nodulaire, la tuberculose hépatique, certaines variétés d'ictère chronique. Ajoutons, d'après Bellati, la syphilis hépatique, les suppurations étendues et les abcès multiples.

Le résultat est tout autre dans la forme curable de la cirrhose avec ascite, la cirrhose alcoolique hypertrophique de Hanot et Gilbert. Malgré le développement des veines sous-cutanées abdominales, la glycosurie alimentaire ne se produit pas et les urines ont une toxicité normale. C'est que les cellules restées saines sont en nombre suffisant pour arrêter le glucose et les poisons.

Dans la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot, l'intégrité des cellules hépatiques explique l'absence de la glycosurie alimentaire et de l'hypertoxicité urinaire. Pourtant on observe parfois une augmentation passagère de la toxicité soit à l'occasion d'une poussée morbide (Surmont), soit à la dernière période de la maladie quand apparaissent les symptômes graves.

Les résultats obtenus dans la cirrhose hypertrophique biliaire démontrent que l'hypertoxicité urinaire dans les maladies du foie ne dépend pas ou presque pas de la présence des éléments biliaires dans l'urine.

Nos recherches, confirmées et complétées par celles de Surmont, nous ont encore permis de reconnaître qu'il existe un rapport assez constant entre la glycosurie alimentaire et l'hypertoxicité urinaire. Quand le foie laisse passer le sucre, il ne retient plus les substances toxiques introduites ou formées dans l'organisme. Il y a entre ces deux facteurs une corrélation remarquable.

L'étude des affections aiguës du foie a fait reconnaître que, dans un grand nombre de cas, les substances toxiques sont retenues dans l'organisme, pour être plus tard brusquement rejetées sous forme de crise. Cette évolution qui s'observe parfois au cours de la lithiase biliaire, est particulièrement nette dans les ictères infectieux. Très marquée au moment de la guérison, la toxicité urinaire va en diminuant pendant la convalescence, à mesure que se rétablissent les fonctions du foie (Bellati).

Transformation des alcaloïdes dans le foie. — Arrêtés par le foie, les alcaloïdes, en séjournant dans la glande, perdent peu à peu leur toxicité. Abelous reprenant le foie d'un Lapin qui a reçu de la strychnine, pratique un extrait et détermine la dose convulsivante et la dose mortelle. Vingt-quatre heures plus tard, il constate que, pour produire les mêmes accidents, il faut introduire des quantités deux fois plus considérables. S'agit-il d'une transformation ? Abelous ne le pense pas, car si on soumet le foie au procédé préconisé par Dragendorf pour l'extraction des alcaloïdes, on retrouve dans les deux cas la même quantité de substance toxique. Il y aurait donc simplement une fixation plus énergique.

Cependant la possibilité d'une véritable transformation, que nous avons essayé d'établir par des faits expérimentaux, a été également admise par différents physiologistes et semble avoir été démontrée par Verhoogen, Kotliar et, plus récemment, par Mann et ses collaborateurs.

Verhoogen a constaté que de l'hyoscyamine triturée avec le foie d'une Grenouille perd son pouvoir mydriatique ; la modification ne relève pas d'une action cellulaire ; c'est le suc du foie qui exerce une véritable digestion analogue à celle que produit un ferment ; cette action disparaît quand on chauffe le suc hépatique à 70°. Clark est arrivé à un résultat analogue : il prend un foie de Lapin et en fait une émulsion qu'il filtre sur une bougie Berkefeld. Le liquide ainsi obtenu dédouble l'atropine en ses composants : tropine et acide tropique. Cette action est annihilée à la température de 60°.

Kotliar a employé un autre procédé : il s'est servi de Chiens auxquels il avait pratiqué la fistule d'Eck, c'est-à-dire l'abouchement de la veine porte dans la veine cave. Ses expériences, qui ont démontré que le foie arrête et transforme l'atropine, confirment donc, par une nouvelle méthode, les résultats que nous avions obtenus antérieurement.

Hatcher et Eggleston (1) pratiquent la perfusion à travers le foie d'un Chien avec du sang défibriné additionné de strychnine. On fait passer ainsi pendant 4 heures consécutives, 400 centimètres cubes de sang contenant 100 milligrammes de strychnine. Puis le foie est lavé avec de l'eau salée, 100 centimètres cubes du sang additionné de 25 milligrammes de strychnine sont conservés pour le contrôle. On pratique alors des extraits des deux échantillons de sang, de celui qui a été conservé et de celui qui a traversé le foie ; un extrait de l'eau de lavage et un extrait du foie lui-même. En utilisant des Chats comme animaux réactifs, on dose les quantités de strychnine. On trouve ainsi dans le sang ayant circulé 6 milligrammes de strychnine : dans l'eau de lavage 15 milligrammes et dans le tissu hépatique 10 milligrammes. Le foie avait donc retenu une forte proportion de strychnine ; il en renfermait quatre fois plus que le sang. Mais la plus grande partie de l'alcaloïde, 69 o/o environ, avait été neutralisée par la glande.

Utilisant le chlorhydrate de morphine qu'il fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle, R. Fabre constate que l'alcaloïde disparaît peu à peu : après six passages il n'en reste plus dans le liquide circulant ni dans le foie.

Les différentes conditions expérimentales qui troublent le fonctionnement du foie ont pour effet de diminuer son action sur les poisons. C'est ce que nous avons reconnu en opérant sur des animaux soumis à une inanition prolongée, ayant subi la section des pneumogastriques, ayant été intoxiqués par de l'huile phosphorée.

F. Arloing, Langeron et Spassitch (2) opérant sur des Cobayes mis en état d'anaphylaxie digestive chronique par des injections répétées de sérum de cheval, de peptone ou de lait, constatent qu'à une première période l'activité du foie est augmentée ; la dose mortelle de strychnine introduite par le tube digestif est de 6 milligrammes o/o au lieu de 2 à 3 milligrammes. Puis survient la période de déchéance, avec altération des cellules hépatiques et alors une dose inférieure à 2 milligrammes détermine la mort.

L'importance du rôle dévolu au foie dans les transformations qui assurent la protection de l'organisme contre les substances toxiques, a conduit à poursuivre des recherches complémentaires et à élucider le mécanisme mis en œuvre.

Billard a trouvé une relation entre l'action protectrice du foie ou plutôt entre l'action protectrice des différents organes et leur richesse en catalase. On sait que ce ferment est surtout abondant dans le tissu hépatique. Mais on en trouve aussi dans les végétaux. Or, le suc des plantes qui en contiennent neutralise certains alcaloïdes toxiques, la strychnine

(1) R. Hatcher and C. Eggleston. The fate of strychnin in the body. *The Journal of Pharmacology and exp. Therapeutics*. Baltimore, 1917-1918, vol. X, p. 280.

(2) F. Arloing, Langeron et Spassitch. Résistance à l'intoxication strychnique. *Soc. de Biologie* (réunion de Lyon, 21 décembre 1925), t. XCIV, pp. 47-50.

par exemple. Si on prépare la catalase par le procédé de Battelli, l'effet antitoxique ne se produit plus, il faut l'intervention d'un complément, albumose ou peptone.

L'étude des accidents consécutifs à l'ingestion des Moules a servi encore à démontrer le rôle du foie sur les poisons. Dans l'épidémie de Willemshaven, 19 personnes furent malades pour avoir mangé des Moules recueillies sur les flancs de deux navires ; 4 moururent. Les recherches de Salkowski établirent que la toxicité des Moules devait être attribuée à une substance organique, soluble dans l'alcool ; 5 milligrammes de l'extrait alcoolique tuaient un Lapin de 1 kilogramme à la manière du curare. Brieger obtint la toxine qui produit ces accidents et la désigna sous le nom de *mytilotoxine*. A côté de ce corps, qui a pour formule probable $C^6 6^{16}NO$, on en trouve deux autres : l'un, isolable par le chlorure de platine, produit, chez le Cobaye, de la salivation et de la diarrhée ; l'autre est une matière huileuse provoquant des frissons, de la fièvre, et entraînant la mort par arrêt de la respiration.

Les substances toxiques, d'après Wolff, ne sont pas répandues dans tout le corps de la Moule ; elles sont localisées dans le foie. Or, les expériences de Schmidtmann ont établi que des Moules inoffensives deviennent vénéneuses, quand on les transporte dans la rade de Willemshaven ; elles perdent cette propriété si on les ramène ailleurs ; d'un autre côté, les recherches de Wolff démontrent que les Étoiles de mer deviennent toxiques dans l'eau stagnante. On peut donc conclure, en s'appuyant sur ces faits, que c'est au genre de vie des animaux dans des eaux malsaines qu'il faut attribuer leurs effets nocifs, soit que ces eaux contiennent des substances vénéneuses, soit plutôt qu'elles déterminent une maladie de la nutrition aboutissant à la formation de ptomaïnes ; il se produit une auto-intoxication de l'animal et le foie attire et fixe les poisons circulant dans l'économie. C'est un cas particulier d'une loi générale. En ce qui concerne les Moules, Thesen a reconnu que le foie accumule les poisons, tels que la strychnine et le curare qu'on ajoute à l'eau dans laquelle elles vivent.

LA GLYCOGÉNIE ET L'ACTION ANTITOXIQUE

Dès le début de nos recherches, nous avons été conduit à admettre une corrélation intime entre la richesse du foie en glycogène et son action sur les poisons.

Le foie du fœtus ne commence à agir sur les poisons que lorsque sa fonction glycogénique est développée.

Chez les jeunes sujets dont le foie est particulièrement riche en glycogène, l'action antitoxique est extrêmement marquée. Petrone opère comparativement sur des Chiens très jeunes et sur des Chiens adultes. En employant la strychnine, il voit que le rapport de toxicité, suivant

que l'injection est faite par une veine périphérique ou par une veine intestinale, est, chez les jeunes sujets, de 1,9 en moyenne, pouvant s'élever à 3,1. Chez les adultes, le rapport est en moyenne de 1,67 et ne dépasse pas 1,9. Avec la morphine les différences sont analogues, mais moins marquées.

Quand on fait jeûner des animaux, l'action d'arrêt sur les alcaloïdes faiblit à mesure que le glycogène s'épuise ; si l'on rend du sucre, le foie retrouve son influence. Il en est de même quand on provoque des troubles qui diminuent la glycogénie, section des pneumogastriques au cou, ligature du canal cholédoque, intoxication phosphorée. Viala a reconnu que, pendant la grossesse, l'action du foie sur la nicotine, la strychnine, l'atropine diminue parallèlement à la diminution du glycogène et à l'augmentation de la graisse. Réciproquement, si l'on stimule le foie en injectant de l'éther par un rameau de la veine porte, on voit s'exalter son rôle protecteur.

L'importance du glycogène dans la protection des cellules hépatiques contre les poisons ressort d'une intéressante expérience de J. Pavel, Mileo et Ravdan. On injecte du rose bengale à des Chiens à la dose de 1 mgr. 5 par kilogramme. Quarante-cinq minutes plus tard, on examine le sérum et on y trouve de 0,6 à 1 milligramme de rose 0/00. Si l'on a injecté au préalable de la morphine, la fonction de la cellule hépatique est inhibée et la rétention de la matière colorante est quatre à cinq fois plus grande, mais si l'on a donné une alimentation sucrée, la cellule retrouve son activité. Ainsi dans une expérience, la rétention qui était normalement de 0,5, monte à 3,45 dans l'empoisonnement par la morphine et revient à 1,28 si l'on donne du sucre.

On arrive ainsi à la loi suivante : un foie qui ne contient pas encore ou ne contient plus de glycogène n'agit pas ou n'agit plus sur les substances toxiques qu'il doit retenir et transformer.

Ces résultats comportent quelques applications pratiques ; ils montrent l'utilité du sucre dans divers états morbides et expliquent les heureux effets des injections sous-cutanées, intrarectales ou intraveineuses des solutions salines glucosées.

Les chirurgiens anglais ont reconnu depuis longtemps que les accidents consécutifs à la chloroformisation sont évités si l'on fait faire au sujet, quelques heures avant l'administration de l'anesthésique, un repas riche en féculents.

L'influence nocive des anesthésiques sur le foie est démontrée depuis longtemps. Rathery et Saison ont établi que le chloroforme lèse le foie et le rein, tandis que l'éther n'atteint que la glande hépatique, laissant le rein indemne. Ces deux substances augmentent la teneur du sérum en pigment biliaire (Chevrier), en urée et en glucose et provoquent le passage de l'urobiline dans les urines (Rouzaud). Les effets sont moins marqués avec l'éther qu'avec le chloroforme. Chevrier a montré qu'en donnant 150 grammes de sucre la veille de l'opération et en renouvelant la dose le matin même, on diminue considérablement les troubles hépatiques.

A la relation qui existe entre la fonction glycogénique du foie et l'action sur les poisons, on peut superposer une formule chimique. Le glycogène n'est pas un simple témoin de l'activité hépatique. Sous forme de glucose, il s'unit à un grand nombre de substances toxiques ; puis une oxydation intervient qui transforme le complexe ainsi constitué en un acide glycuronique conjugué.

Nous avons déjà montré comment l'acide glycuronique dérive du glucose par la substitution d'une fonction acide COOH à la fonction alcool primaire du sucre CH^2OH. Une simple oxydation ne saurait rendre compte de cette transformation, qui exige la production préalable d'un glucoside.

Les corps capables de s'unir ainsi au glucose sont extrêmement nombreux. Dans la plupart des cas, la copulation se fait aux dépens d'un oxhydrile alcoolique ou phénolique, préexistant ou prenant naissance dans l'organisme par une oxydation ou une réduction préalable. Ainsi les aldéhydes sont ramenées à l'alcool primaire et les acétones à l'alcool secondaire correspondant. Parmi les corps capables de se combiner au glucose, nous signalerons : les alcools saturés de la série aliphatique, depuis l'alcool éthylique jusqu'à l'alcool octylique ; les aldéhydes saturées comme le chloral, le butylchloral, le bromal ; l'acétone ; divers hydrocarbures de la série aromatique, après transformation en phénol par oxydation ; les phénols (phénol, p. crésol, thymol) et les diphénols (résorcine, hydroquinone) ; le naphtol ; les alcools aromatiques ainsi que les aldéhydes et oxyaldéhydes (la vanilline par exemple) ; les cétones et les oxycétones ; les amines aromatiques, aniline, acétanilide, phénétidine, après transformation en phénol correspondant ; ainsi l'aniline $C^6H^5.NH^2$ fournira le paraminophénol $C^6H^4.NH^2.OH$. Nous mentionnerons encore dans la série hydroaromatique divers hydrocarbures, des alcools (bornéol, menthol, sabinol) ; des aldéhydes et des cétones ; parmi ces derniers le camphre $C^8H^{14}.CH^2.CO$ qui se transforme préalablement en camphérol.

$$C^8H^{14}\left\langle\begin{matrix}CH^2\\ |\\ CO\end{matrix}\right. + O = C^8H^{14}\left\langle\begin{matrix}CHOH\\ |\\ CO\end{matrix}\right.$$

Camphre — Camphérol

L'acide camphroglycuronique est à peu près inactif. Chez le Chien la transformation est si rapide que le camphre est presque totalement dépourvu d'action. Chez les animaux plus sensibles, on a obtenu une accoutumance au camphre qui s'est trouvée sous la dépendance d'une formation plus rapide du composé glycuronique.

L'indol se conjugue à l'état d'indoxyl, l'antipyrine à l'état d'oxyantipyrine. La combinaison peut se faire avec des alcaloïdes comme la morphine et la cocaïne ou des glycosides, comme le phlorizoside (phloridzine) et le chloralose

Ces diverses substances, par leur union avec le glucose, forment des

glucosides qui, par oxydation du chaînon alcoolique terminal, donnent des acides glycuroniques conjugués, mais ceux-ci étant lévogyres, une muto-rotation doit se produire dans le glucose. Prenons par exemple le phénol. Nous pourrons écrire :

$$\underset{\text{Phénol}}{C^6H^5.OH} + \underset{\text{Glucose}}{\underbrace{OHCH - HCOH - HOCH - HC}_{O}} - HCOH - CH^2OH$$

$$\underset{\text{Acide phényl-glycuronique}}{C^6H^5.O - \underbrace{CH - HCOH - HOCH - CH}_{O} - HCOH - COOH} + H^2O$$

Un deuxième mode de copulation, beaucoup plus rare, nous est représenté par la transformation de l'acide benzoïque $C^6H^5.COOH$:

$$\underset{\text{Acide benzoyl-glycuronique}}{C^6H^5.CO.O - \underbrace{CH - HCOH - HOCH - CH}_{O} - HCOH - COOH}$$

Après hydrolyse avec un acide minéral, la conjugaison glycuronique est rompue. Ce dédoublement amène une modification intéressante des propriétés physiques : les composés conjugués sont lévrogyres : l'acide glycuronique est dextrogyre. Ainsi l'hydrolyse change la déviation du plan de polarisation. Le même phénomène se produit quand on laisse putréfier l'urine. Les ferment solubles possèdent un pouvoir analogue : l'émulsine dédouble les composés glycuroniques aussi bien que d'autres glucosides.

On a longtemps discuté sur le mode de formation de l'acide glycuronique et sur le lieu de sa production. Actuellement le doute n'est plus possible, la production de l'acide glycuronique est liée à la fonction glycogénique du foie. Parmi les nombreuses expériences qui le démontrent, il suffit de citer celles de A. Hemingway, Pryde et Williams qui, par la méthode des perfusions, ont mis en évidence le rôle exclusif du foie. Ils ont reconnu que le processus de conjugaison est inhibé par le cyanure (1).

Les intéressants travaux de Quick (2) ont établi que ce n'est pas le glucose qui intervient. C'est le glycogène.

J'ai essayé de réaliser la synthèse en chauffant, d'une part, un mélange de glucose, de phénol et de permanganate ; d'autre part, un mélange semblable dans lequel le glucose était remplacé par du glycogène. Dans le premier mélange, rien de spécial ne s'est produit ; dans

(1) A. Hemingway, J. Pryde and R. T. Williams. The site and mechanism of the formation of glycuronic acid. *Biochem. Jour.*, 1934, t. XXVIII, pp. 136-142.

(2) A. J. Quick. The study of benzoic acid conjugation in the dog with a direct quantitative method for hippuric acid. *Journal biol. Chemie*, 1926, t. LXVII, pp. 477-490. — On the origin of glycuronic acid in the organism. *Ibid.*, 1926, t. LXX, pp. 397-404.

le second s'est formée une substance qui donnait certaines réactions de l'acide glycuronique, notamment avec la naphto-résorcine, mais qui déviait le plan de polarisation à droite. Ces recherches sont trop peu avancées pour qu'on en puisse tirer la moindre conclusion. Je les signale simplement parce qu'il serait peut-être intéressant de les reprendre et de les continuer.

Quelques savants avaient pensé que l'acide glycuronique tirait son origine des matières protéiques. Ils avaient donné comme preuve de cette conception l'augmentation de l'azote urinaire quand une substance toxique s'élimine à l'état de glycuronate. Il est possible que, dans certaines conditions pathologiques, ce processus intervienne. Mais dans les conditions normales, l'acide glycuronique a son origine dans le glycogène. Opérant sur des Grenouilles, F. Schmid introduit du menthol dans leur estomac ; si les animaux sont en bon état de nutrition, l'acide glycuronique est rejeté en abondance dans l'urine et se retrouve dans l'eau de l'aquarium ; si, par un jeûne prolongé, on a fait disparaître le glycogène, le composé glycuronique ne se produit plus.

Mayer a constaté que chez les Lapins en inanition, l'ingestion du camphre est suivie d'une faible élimination d'acide glycuronique. Si en même temps que du camphre on fait ingérer du glucose, une abondante glycuronurie se produit.

L'ingestion du camphre a certains inconvénients, car cette substance est toxique et détermine facilement des troubles hépatiques.

Quick préfère utiliser le benzoate de soude qui est fort bien toléré. Or, l'acide benzoïque peut subir dans le foie deux transformations différentes. Une partie s'unit au glycogène pour former un benzoyl-glycuronate ; une autre s'unit au glycocolle, dont le foie est capable de faire la synthèse, et donne naissance à de l'acide hippurique :

$$\underset{\text{Ac. benzoïque}}{C^6H^5.COOH} + \underset{\text{Glycocolle}}{NH^2 - CH^2 - COOH} = \underset{\text{Ac. hippurique}}{C^6H^5.CO - NH - CH^2 - COOH} + H^2O$$

Ce résultat a conduit à une méthode d'exploration clinique qui consiste à faire ingérer au malade 6 grammes de benzoate de soude et à doser la quantité d'acide hippurique éliminé. Les résultats ont été un peu contradictoires, ce qui n'est pas étonnant, car le rein possède aussi la propriété de faire la synthèse de l'acide hippurique. Mais ce qui est spécial au foie c'est la transformation de l'acide benzoïque en acide benzoyl-glycuronique, suivant la formule que nous avons donnée ci-dessus. Or les expériences de Quick démontrent que si, en même temps que le benzoate, on administre du glucose, la proportion de benzoyl-glycuronate augmente aux dépens des hippurates qui diminuent. Si la quantité de sucre est suffisante, la totalité du benzoate passe à l'état de conjugaison glycuronique.

Le rôle protecteur du glycogène et de l'acide glycuronique qui en provient, ressort encore des travaux de J. Schuller. Le phlorizoside est

un glycoside qui, par hydratation, se dédouble en un hexose, le phlorose et en phlorétine :

$$C^{21}H^{24}O^{10} + H^2O = C^6H^{12}O^6 + C^{15}H^{14}O^5$$

Phlorizoside Phlorose Phlorétine

La phlorétine, qui conserve les propriétés nocives du phlorizoside, peut, par une de ses molécules phénoliques libres, s'unir au glycogène pour former un glycuronate. En injectant comparativement à des animaux du phlorizoside et du phlorétine-glycuronate, Schuller a reconnu que l'effet diabétogène du glucoside est considérablement diminué par cette copulation.

Le glycogène intervient encore pour former des glycuronates avec les substances aromatiques, comme le phénol et l'indol. Ces substances perdent aussi leur toxicité par union avec l'acide sulfurique. La première synthèse s'accomplit dans le foie, la seconde, comme nous l'avons déjà indiqué, est liée à une fonction générale à laquelle tous les tissus collaborent.

J. Schuller a fait remarquer que la plupart des toxiques qui se combinent avec l'acide glycuronique, l'acide sulfurique et l'acide aminoacétique (glycocolle), sont très solubles dans les lipides, ce qui leur permet de pénétrer facilement dans les cellules. Les dérivés qui en proviennent sont au contraire très solubles dans l'eau et à peu près complètement insolubles dans les lipides. Ils perdent ainsi leur toxicité et sont facilement éliminés par les urines.

Le glycogène peut encore protéger l'organisme en lui fournissant de la formaldéhyde, dont on trouve de petites quantités dans le foie. Or la formaldéhyde exerce une action antitoxique sur les amines, le phénol, le crésol et même l'acide cyanhydrique. A très faible dose, elle neutralise l'action de l'adrénaline. D'après W. Cramer, l'aldéhyde formique provenant du foie se déverse dans le sang des veines sushépatiques. On en trouve dans la veine cave inférieure, après le confluent sushépatique, une proportion de 1/1.000.000. Or l'expérience démontre que cette minime quantité est suffisante pour faire perdre à l'adrénaline ses propriétés.

L'étude de la glycuronurie et des variations qu'elle peut subir dans les conditions physiologiques et pathologiques, peut conduire à des résultats intéressants. Quelques recherches expérimentales ont été faites, parmi lesquelles nous citerons celles de Giordani (1) : chez les animaux empoisonnés chroniquement par la morphine, se produisent des altérations hépatiques qui entraînent un trouble plus ou moins profond des fonctions uréopoétique et glycuronique.

On a voulu appliquer à la clinique les résultats expérimentaux. Mal-

(1) G. G. Giordani. Ureopoiesi e morfinismo sperimentale. *Archives int. de Pharmacologie et Thér.*, 1933, t. XLVI, pp. 410-416. — Glicurogenesi e morfinismo sp. *Ibid.*, t. XLVI, pp. 446-449.

heureusement la recherche de l'acide glycuronique se heurte à quelques difficultés. La réaction de Tollens et Rorive à la naphto-résorcine est bonne ; mais elle peut être entravée par toute une série de substances, parmi lesquelles le glucose. On est cependant arrivé par ce procédé à explorer les aptitudes fonctionnelles du foie. En faisant ingérer 0,5 à 1 gramme de camphre ou, ce qui semble préférable, de 2 à 4 grammes de benzoate de soude, on apprécie par l'examen de l'urine la valeur de la glycurono-conjugaison et, par conséquent, l'état de la fonction glycogénique du foie.

LE YAKRITON

L'histoire du rôle antitoxique dévolu au foie est entrée dans une voie nouvelle avec les travaux de Sato et des nombreux savants japonais qui ont collaboré à l'œuvre de l'éminent professeur de Tokio (1).

Sato et ses collaborateurs admettent que la fonction antitoxique du foie est liée à une hormone, *detoxicating hormone of the liver,* qu'ils ont dénommée yakriton (*yakrit*, en japonais, signifie foie).

L'extraction du yakriton se fait à partir d'extraits aqueux de foie de Bœuf. Après traitement par un mélange froid de phénol et de crésol, la préparation est évaporée à basse température jusqu'à production d'un liquide sirupeux. Des extractions successives sont ensuite effectuées en traitant la préparation par de l'alcool, de l'éther, du toluol et de nouveau de l'alcool. Après décoloration au moyen du charbon animal, on obtient une substance soluble dans l'éther et l'alcool, insoluble dans l'eau. On l'emploie en suspension ou en émulsion et on l'administre par voie sous-cutanée ou par voie rectale.

Le yakriton n'a pas été obtenu à l'état de pureté et sa constitution chimique est totalement inconnue. On sait seulement que la substance active résiste à l'ébullition, ne donne pas la réaction du biuret, ne contient aucun principe de nature histaminique. Sa conservation est aisée, si l'on a le soin de la protéger contre la lumière et de la garder au froid.

Les premières expériences ont consisté à faire agir le yakriton sur des Lapins intoxiqués par une injection intrapéritonéale d'une solution de chlorure d'ammonium à 3 o/o. Les résultats furent remarquables : les animaux traités résistèrent sans présenter de troubles, alors que les témoins étaient atteints de violentes convulsions. Des contre-expérien-

(1) Plus de 70 mémoires ont été publiés sur la question, qui ont tous paru, depuis l'an 1926, dans *The Tokohu Journal of Experimental Medicin.* On en trouvera un excellent exposé dans la revue générale de André VARAY. Travaux récents sur la fonction antitoxique du foie : le Yakriton. *La Presse médicale*, 30 décembre 1936, pp. 2118-2120.

ces effectuées avec du bicarbonate de soude, du glucose, du glycogène établirent que seul le yakriton exerçait une influence favorable.

Poursuivant l'étude de la question, Sato et ses collaborateurs remarquèrent que la résistance des Lapins à l'action du chlorure d'ammonium est fort variable, car la teneur du foie en yakriton n'est pas fixe et constante. Ils arrivèrent ainsi à diviser en cinq groupes, d'après les troubles observés, les animaux qui avaient tous reçu dans le péritoine, la même dose de chlorure d'ammonium, soit 10 centimètres cubes par kilogramme d'une solution à 3 o/o. Voici la classification à laquelle ils sont arrivés :

Groupe a : accidents graves au bout de 5 minutes et mort fréquente ;
Groupe b : accidents au bout de 15 minutes ; mort rare ;
Groupe c : quelques convulsions après 15 minutes ;
Groupe d : rien qu'une perte passagère de connaissance ;
Groupe e : indifférence passagère aux aliments ;
Groupe f : aucun trouble.

Ces observations fort intéressantes, qu'on peut rapprocher de quelques faits analogues, mais moins bien étudiés, épars dans la littérature scientifique, établissent que, dans les recherches de toxicologie, il ne suffit pas de tenir compte du poids des animaux et de leur genre de vie. Il existe un coefficient personnel qui est capable de troubler les résultats et impose une sélection délicate des animaux qu'on met en expérience. Sato n'opère que sur des Lapins de la catégorie *b* et constate que l'injection préalable de yakriton les fait passer dans la catégorie *f*. Il appelle unité de yakriton la quantité nécessaire pour obtenir ce résultat.

L'action antitoxique du yakriton s'est manifestée contre beaucoup de substances, parmi lesquelles le phosphore, le phénol, le chloroforme, le carbonate d'ammonium, l'urée, le salvarsan, la toluène-diamine, l'alcool méthylique, l'uranyl. Le yakriton agit aussi sur les toxines microbiennes, comme le prouvent les expériences faites avec les poisons dysentériques, produits par le Bacille de Shiga. Il neutralise les venins, celui du Scorpion et même celui du Cobra.

Il est intéressant de remarquer en passant que l'action protectrice, comme nous l'avions déjà noté, il y a 50 ans, diminue avec le jeûne. Les auteurs japonais ont évalué ce qu'ils appellent « les injures de la faim » en déterminant le nombre d'unités supplémentaires de yakriton qu'il faut injecter à un animal privé de nourriture pour le faire passer de la classe *b* à la classe *f*.

Le yakriton intervient encore pour maintenir dans leurs limites normales les différentes substances qui se trouvent dans le sang. Il règle ainsi la teneur de ce liquide en calcium et en chlorure de sodium ; il intervient également sur le glucose et contrebalance les effets hypergly-

cémiants de l'adrénaline et les effets hypoglycémiants de l'insuline. S'il n'agit pas directement sur la coagulation du sang, il neutralise les effets de l'héparine : en injectant des doses convenables d'héparine et de yakriton à un même animal, la coagulabilité sanguine reste normale.

Le taux du CO^2 et la réserve alcaline du sang sont également maintenus dans les limites normales par le yakriton. Cette substance agit encore sur certaines propriétés du sérum et favorise le développement des agglutinines.

Les injections de yakriton modifient la formule cytologique du sang : elles provoquent une leucocytose modérée avec déviation vers la gauche de la formule d'Arneth. Il y a, en plus, de la myélocytose chez les Lapins de la classe *b*.

On savait, depuis longtemps, que le foie intervient dans la production du choc anaphylactique et du choc peptonique. Sato et Suzuki admettent que l'anaphylaxie est un mode de défense réactionnelle et qu'un organisme qui réagit énergiquement est un organisme dont le foie fonctionne bien. Ils ont constaté, en accord avec cette théorie, que les animaux de la classe *f* réagissent par des symptômes de choc, tandis que les animaux des classes *a* et *b* ne sont pas atteints du même trouble.

De ces faits, il semblerait logique de déduire que le yakriton augmente les réactions anaphylactiques. En réalité, son action s'est montrée plus complexe : deux effets, apparemment contraires, mais qui s'intriquent, sont observés.

Ces deux effets diffèrent suivant les dates de l'injection du yakriton et de l'injection intoxicante de protéine. Injecté un ou plusieurs jours avant l'injection intoxicante, le yakriton rend sensible au choc anaphylactique un animal qui était spontanément réfractaire. Sato et Suzuki appellent ce phénomène le « pro-effect ».

Mais, si le yakriton est injecté en même temps que la substance intoxicante, il rend au contraire un animal à réactions spontanément marquées réfractaire à la réaction anaphylactique. C'est le « coneffect ».

L'effet global est une combinaison de ces deux actions, et pourrait s'exprimer dans le langage de la géométrie descriptive par une courbe qui serait le lieu géométrique des deux autres.

Élargissant cette conception, les auteurs l'adaptent à leurs expériences. La combinaison pro-effect-con-effect agirait dans les intoxications par les ammoniacaux et l'urée. Le pro-effect agirait contre les toxines bactériennes et l'hyperglycémie.

Des expériences analogues à celles qui furent pratiquées dans l'ordre anaphylactique ont été effectuées au moyen du choc peptonique. Les résultats furent les mêmes : les auteurs observèrent une aggravation ou une modération des symptômes suivant la date de l'administration de la peptone par rapport à celle de l'injection du yakriton.

Le yakriton agit encore sur la sécrétion lactée. Si à des Lapins en

lactation, on injecte du chlorure d'ammonium, la sécrétion du lait est arrêtée ; elle se rétablit si l'on injecte du yakriton (Asakura).

Chez les Lapines dont le régime ne contient pas de vitamine B, chez les nourrices dont la lactation se fait mal, par suite d'une reprise de la menstruation ou de l'existence d'une affection torpide, comme la tuberculose, les nourrissons sont atteints de troubles digestifs et généraux. Le lait est mauvais et ne donne plus la réaction d'Arakawa, qui traduit la présence de peroxydases. Arakawa a montré que, dans ces conditions, il y a un état d'avitaminose B, ayant pour conséquence le passage dans le lait de substances toxiques, dont l'une est analogue au méthyl-glyoxal. L'administration de vitamine B fait réapparaître la réaction d'Arakawa. Le yakriton, à petite dose, favorise l'action de la vitamine ; à haute dose, il est capable, à lui seul, de rétablir l'état normal, en provoquant, d'après Sato, une mobilisation de la vitamine B.

Ce qui n'est pas moins intéressant, c'est que le yakriton intervient d'une façon favorable au cours de différents états morbides. En injectant de l'eau à plusieurs reprises, dans le cœur du Crapaud ou dans le cœur du Lapin, Sato a obtenu des dilatations cardiaques avec hypertrophie ; le yakriton en a empêché le développement.

Le yakriton semble jouer un rôle fort important dans la prophylaxie des néphrites toxiques ou infectieuses.

Assano et Hasegawa ont établi un rapport entre le pouvoir désintoxiquant du yakriton contre le chlorure d'ammonium et son action dans l'intoxication hydrargyrique. Si les Lapins mis en expérience appartiennent à la série *f*, ils résistent mieux que ceux de la série *b* à l'action des sels de mercure ; la néphrite est plus rare et plus bénigne.

Ces résultats complètent les expériences antérieures de Sato sur la néphrite provoquée par les sels d'uranium. Mais ceux-ci altèrent le foie (Traissac) et les lésions hépatiques jouent certainement un rôle dans le développement des lésions rénales. Si le yakriton s'oppose au développement de la néphrite uranique, il agit peut-être en protégeant le foie, comme il appert de recherches antérieures sur les empoisonnements par la toluène-diamine, le chloroforme ou le phosphore.

L'application de ces résultats expérimentaux a été faite à la clinique. Les recherches ont porté sur des malades atteints de scarlatine. Les auteurs japonais insistent sur la fréquence des lésions hépatiques, se traduisant par l'urobilinurie et contribuant au développement des néphrites. Ces observations cadrent avec celles que nous avions faites autrefois et qui nous avaient conduit à conclure que la néphrite scarlatineuse n'est que le contre-coup des troubles hépatiques (*Les maladies infectieuses*, pp. 1053 et 1055-1064, Paris, 1902). Or les recherches de Horiuti ont établi que le yakriton empêche l'apparition de l'urobilinurie et s'oppose au développement de la néphrite. Les statistiques japonaises attribuent à la néphrite scarlatine une fréquence de 14 à 20 o/o. Horiuti a administré à 55 malades du yakriton. Chez 19, dont le traitement fut commencé avant le quatrième jour, il n'y eut pas un cas de néphrite ;

chez 20 traités entre le quatrième et le huitième jour, il y en eut 2 cas ; chez 16 autres, traités après le huitième jour, il y en eut 3. Il faut donc commencer le traitement dans les trois premiers jours de la maladie. On évite ainsi le développement de la néphrite que Sato considère comme d'origine hépatique, méritant le nom de « néphrite hépatogène ».

XIV

ACTION DU FOIE SUR LES PARTICULES SOLIDES ET SUR LES MICROBES

De nombreuses expériences démontrent que le foie a une aptitude spéciale pour arrêter au passage les particules solides que peut charrier le sang ; il les fixe dans les cellules de Kupffer. L'expérience classique due à Kupffer lui-même, consiste à injecter de l'encre de Chine dans les veines d'un animal ; les cellules qu'il a découvertes sont bientôt gorgées de grains noirs, qui passeront plus tard dans les cellules hépatiques et seront éliminés par la bile.

Drinker et Shaw injectent à des Chats, par la voie intraveineuse, une suspension de particules de bioxyde de manganèse, n'ayant pas plus de 1 micron de diamètre. Si on en introduit de 1 à 2 milligrammes et si on sacrifie l'animal au bout de 1 h. 1/2, on retrouve 90 o/o de la quantité introduite, dont 47 dans les poumons, 38,3 dans le foie et 4,3 dans la rate ; 12 heures plus tard, la proportion de manganèse a diminué dans le poumon, il s'est fait un transfert progressif de cet organe vers le foie. C'est par la bile que l'élimination se produit ; elle est terminée en une semaine, la substance étant rejetée à l'état de particules solides.

En répétant les mêmes expériences sur d'autres espèces animales, Lund, Shaw et Drinker trouvent qu'au bout d'une heure, 80 à 95 o/o du manganèse sont fixés dans le foie (expériences sur des Chiens, Lapins, Cobayes, Rats, Poules).

L'arrêt des particules solides et des métaux en suspensions colloïdales se fait dans les cellules de Kupffer. C'est ce qui ressort des expériences de Colin, Nathan, Voigt avec l'argent colloïdal ; de Duhamel avec les solutions colloïdales de platine, de mercure, de fer, de cuivre ; de Gye et Purdy avec le silice colloïdal ; de Chlopin avec l'oxyde de fer saccharé.

Duhamel a constaté que, 15 minutes après l'injection de 12 mgr. 1/2

de platine colloïdal dans les veines d'un Lapin, les cellules de Kupffer sont remplies de métal. Avec les colloïdes de cuivre, de mercure, de sélénium, de fer, de soufre, les résultats sont négatifs ou du moins l'examen histochimique ne permet pas de retrouver les substances introduites. Mais l'analyse chimique conduit à des résultats différents. Voici, en effet, les chiffres donnés par Duhamel : la recherche était faite 15 minutes après l'injection :

Substance injectée	*Quantité injectée*	*Quantité trouvée dans* *le foie*	*les reins*	*la rate*
	gr.	gr.	gr.	gr.
Argent	0,018	0,012	0	traces
Platine	0,0125	0,0084	0	traces
Sélénium	0,0125	0,0076	traces	0
Mercure.	0,01	0,0065	traces	traces
Cuivre	0,0125	0,0053	traces	0
Fer	0,05	0,028	»	»

Ainsi les deux tiers environ des quantités introduites vont très rapidement se fixer dans le parenchyme hépatique.

ACTION SUR LES MICROBES

Le pouvoir d'arrêt du foie s'étend aux microbes. Ceux-ci, même quand ils sont doués de propriétés pathogènes, ne tardent pas à quitter le sang pour s'accumuler dans les réseaux capillaires des organes. C'est là que la lutte s'engage contre l'envahisseur qui pullule, donnant naissance à des substances toxiques, et l'organisme envahi qui s'efforce par ses sécrétions bactéricides et antitoxiques de détruire l'assaillant et de neutraliser les produits qu'il déverse.

On peut dès lors faire deux hypothèses. On peut admettre que les diverses phases de la lutte sont semblables dans tous les réseaux capillaires ; dans tous, suivant les cas, il y aurait triomphe du microbe ou de l'organisme et le résultat final serait la somme de résultats partiels identiques. Mais on peut supposer aussi que les phénomènes varient d'un réseau capillaire à l'autre ; que les effets de la lutte ne sont pas les mêmes dans tous les organes ; que, dans les uns, le microbe l'emporte et que, dans d'autres, il est détruit. Dès lors les phénomènes deviennent plus complexes ; le résultat final, guérison ou mort, est la somme de résultats partiels différents.

Ces considérations théoriques conduisent à rechercher s'il ne se produirait pas des différences dans l'évolution des maladies infectieuses, suivant le vaisseau par lequel la culture serait introduite.

Nous avons pu constater ainsi que le foie exerce une action manifeste sur certains microbes. Mais, pour mettre son action en évidence, il faut employer des cultures de virulence moyenne ou bien il faut diluer

considérablement les cultures très actives. Cette dernière méthode donne d'excellents résultats avec la *Bactéridie charbonneuse*. Sept Lapins inoculés par les veines périphériques sont morts en un laps de temps qui a varié de 38 à 72 heures. Sur treize animaux inoculés par la veine porte, trois seulement ont succombé. Le foie joue donc un rôle important dans la protection de l'organisme. Dans un cas une dose de 0,125, soit 1/8 de millimètre cube, injectée par une veine périphérique, tua un Lapin de 2.345 grammes en 38 heures. Une dose de 8 millimètres cubes, introduite par une branche de la veine porte, fut incapable de faire périr un Lapin de 1.915 grammes. Autrement dit, une quantité de bacilles charbonneux, 64 fois supérieure à celle qui tue par les veines périphériques, a été complètement annihilée par le foie.

Ce chiffre, déjà considérable, est peut-être encore au-dessous de la réalité, car une dose inférieure à celle qui a été employée aurait pu être mortelle par les veines périphériques et le foie aurait peut-être été capable d'arrêter une quantité plus considérable de bacilles. Acceptons néanmoins les chiffres obtenus ; ils sont suffisamment démonstratifs.

Comme dans beaucoup d'autres circonstances, la rate agit conjointement avec le foie et contribue également à la destruction de la bactéridie. C'est ce que nous avons démontré, avec Garnier, en injectant la culture charbonneuse dans le parenchyme splénique. On n'a plus besoin de diluer le liquide : on peut en introduire 1 à 2 gouttes, soit 50 et 100 millimètres cubes, sans produire d'accidents.

La bactéridie charbonneuse trouve au contraire un excellent milieu de culture dans les capillaires de l'intestin. Malgré la protection exercée par le foie, les animaux auxquels on injecte une culture charbonneuse dans les artères intestinales succombent avant ceux inoculés dans les veines périphériques.

Les résultats sont encore plus saisissants quand on emploie des cultures atténuées, dont l'injection dans les veines périphériques ne provoque aucun trouble, alors qu'introduites à la même dose par une artère intestinale, elles entraînent rapidement la mort. La pullulation est régionale : en sacrifiant les animaux 48 heures après l'inoculation, on trouve de nombreux bacilles dans les vaisseaux sanguins et entre les cellules épithéliales de l'intestin, mais ni par l'examen microscopique, ni par la culture on n'en peut déceler dans le foie, le sang ou les autres organes. Ainsi, les deux réseaux capillaires, placés à l'origine de la veine porte, sont doués de propriétés bien différentes : celui de l'intestin représente un excellent milieu de culture pour le bacille charbonneux, celui de la rate sert à la destruction de cet agent pathogène.

D'autres recherches nous ont montré que le foie agit également sur le staphylocoque doré et sur certaines variétés de colibacille. Le streptocoque, au contraire, semble trouver dans son parenchyme un excellent milieu de culture.

En appliquant à l'étude du problème la méthode des circulations artificielles, Manwaring, Fritscher et Coe ont pu déterminer le pouvoir

bactériopexique des divers organes. En faisant passer du staphylocoque doré à travers les organes d'un Chien, ils ont trouvé que le cerveau fixe 0,5 o/o des microbes circulants ; l'intestin, 4 o/o ; le poumon 6, la rate 60, le foie 80. Le foie fixe 40 o/o des colibacilles et 25 o/o des bacilles charbonneux. Si, au liquide circulant, on ajoute une trace de sérum provenant d'un animal immunisé, le foie fixe la presque totalité des microbes qui le traversent.

Les microbes arrêtés par le foie sont éliminés par la bile ou détruits sur place. Il arrive aussi qu'ils restent pendant un temps souvent fort long dans le parenchyme hépatique. La bile est devenue stérile, mais si l'on excite le foie, par exemple en injectant de la peptone, une nouvelle élimination microbinne se produit (Muller et Brütt).

Pour expliquer la destruction des microbes, Werigo invoque la phagocytose. Son opinion est confirmée par les expériences que Adams, Abbott et Nicholson ont réalisées avec des colibacilles. Mais si les phagocytes ont une action si puissante dans le parenchyme hépatique, c'est qu'un facteur spécial ou spécifique intervient. D'après Evans, Bowman et Winternitz, la protection serait assurée par les cellules de Kupffer, qui s'empareraient des microbes et spécialement des bacilles tuberculeux, comme de toutes les particules solides, et les détruiraient.

En face de ces théories cellulaires, nous pouvons placer toute une série de conceptions chimiques.

Les recherches de Tilmant tendent à faire admettre que l'action du foie est due à des lipoïdes. Ceux-ci peuvent être extraits par l'éther ; mis en suspension colloïdale à 1 o/o, ils ont le pouvoir d'empêcher l'action pathogène du staphylocoque chez le Cobaye. Il suffit de V à X gouttes pour sauver la plupart des animaux, alors que les témoins succombent en 48 heures. Ce qui est encore plus important, c'est qu'en traitant par le chloroforme le foie desséché et pulvérisé, Turo a obtenu un extrait qui dissout rapidement le bacille du charbon.

Les expériences de Jones (1) sont particulièrement intéressantes parce qu'elles mettent en évidence le rôle du foie dans la production des agglutinines. Opérant avec les bacilles du hog-choléra, Jones trouve d'abondantes agglutinines dans le foie quand l'animal a été sacrifié, un court espace de temps après l'inoculation. Peu à peu, ces substances abandonnent la glande pour passer dans le sang. L'influence du foie est encore mise en évidence par les expériences qui consistent à injecter les microbes par un rameau de la veine porte. On intensifie ainsi la formation intrahépatique des agglutinines.

Ce qui est encore plus important, c'est que le foie semble être le grand producteur de l'*alexine*. C'est ce qui ressort des travaux de Nolf, de Muller, de R. Freund et des recherches de Longcope et de Bauer qui ont démontré qu'au cours des affections hépatiques l'alexine diminue et diminue d'autant plus que l'atteinte du foie est plus profonde. Les

(1) F. P. Jones, The liver as a source of bacterial agglutinin. *The Journal of exp. Med.*, 1925, t. XLI, 6, pp. 767-778.

recherches de F. Meerseman et Perrot (1) confirment le fait ; elles montrent une baisse de l'alexine dans l'ictère catarrhal ; elles établissent d'autre part, que dans l'intoxication du Cobaye par le phosphore, l'alexine subit une chute énorme et peut même disparaître.

Le foie intervient aussi dans la destruction des *protozoaires*. Levaditi a montré que les tréponèmes ne semblent pas atteints dans leur vitalité quand on les met en contact avec de l'arsénobenzol. Si on ajoute au mélange une quantité, même faible, de bouillie hépatique, les tréponèmes sont rapidement détruits.

L'action du foie sur les microbes subit des variations analogues à celles que nous avons signalées en traitant des poisons. Elle diminue sous l'influence du jeûne, mais assez lentement. Après 24 heures d'inanition, elle s'exerce comme à l'état normal sur le bacille charbonneux ; après 48 heures, les animaux succombent, mais tardivement ; après 72 heures, l'action protectrice du foie a disparu.

Les petites doses de glucose ou d'éther exaltent l'action du foie ; les hautes doses la paralysent.

Nos expériences servent encore à expliquer certains faits relatifs aux associations microbiennes. On sait, par exemple, que les cultures stérilisées de *B. prodigiosus* favorisent l'action pathogène du staphylocoque doré. Leur injection par un rameau de la veine porte diminue l'action protectrice du foie et peut même, si la dose est suffisante, la supprimer complètement.

Si le foie agit énergiquement sur beaucoup de bacilles, son action sur les *poisons microbiens* est bien moins marquée et moins nette Elle se manifeste cependant sur quelques-uns. Dès 1887, nous avions reconnu que le foie arrêtait les poisons putrides.

D'après Teissier et Guinard, le foie n'agit pas sur les toxines diphtérique et pneumobacillaire. Souvent même, surtout chez le Chien, l'action est plus énergique quand le poison traverse le foie. E. Fodoa obtient avec la toxine typhique des résultats analogues. Cependant, d'après Lauder Brunton et Bokenham, la toxine diphtérique serait annihilée dans le foie et transformée en antitoxine. Billard a constaté que le foie de Porc autolysé neutralise les toxines tétanique et diphtérique.

Si on se rappelle que le foie peut exercer une action antitoxique par l'intermédiaire de la bile, qui entrave les actions microbiennes et neutralise les poisons qui en résultent, on comprendra le rôle important dévolu à la glande dans la protection de l'organisme contre les infections et les intoxications. Si beaucoup d'autres organes collaborent aux mêmes effets, le foie, par sa situation sur le sang qui provient de l'intestin, par le grand développement de son réseau capillaire, par l'importance, l'intensité et la multiplicité des actes chimiques qu'il accomplit, occupe dans l'organisme la place primordiale.

(1) F. Meerseman et H. Perrot. La baisse du pouvoir alexique du sérum au cours des états hépatiques. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1937, p. 1488.

XV

FERMENTS OXYDANTS ET RÉDUCTEURS

Le foie possède une action oxydante qu'on a cru démontrer par les transformations de l'aldéhyde en acide salicylique. Une oxydation rendrait compte du phénomène :

$$\underset{\text{Aldéhyde salicylique}}{C^6H^4.OH.COH} + O = \underset{\text{Acide salicylique}}{C^6H^4.OH.COOH}$$

En opérant avec l'aldéhyde formique, on obtient de même de l'acide formique.

Le fait est réel, l'explication est différente. Comme l'ont montré Battelli et Stern, les transformations des aldéhydes sont sous la dépendance d'un ferment spécial, méritant le nom d'*aldéhydase* et produisant à la fois une oxydation et une réduction.

Une molécule d'eau se dédouble pour se fixer sur deux molécules d'aldéhyde et donner naissance par réduction à l'alcool et par oxydation à l'acide correspondant. C'est le phénomène bien connu en chimie biologique sous le nom de « réaction de Cannizzaro ». Dans l'exemple classique que nous avons choisi, on devra écrire :

$$\begin{array}{ccc} \text{Aldéhyde salicylique} & & \text{Alcool salicylique} \\ C^6H^4 - OH - COH & H^2 & C^6H^4 - OH - CH^2OH \\ + \quad + \textit{aldéhydase} + & \Vert \longrightarrow & + \\ C^6H^4 - OH - COH & O & C^6H^4 - OH - COOH \\ & & \text{Acide salicylique} \end{array}$$

Une formule semblable s'applique à l'aldéhyde formique, qui donne de l'alcool méthylique et de l'acide formique, et à l'aldéhyde éthylique qui donne de l'alcool éthylique et de l'acide acétique. Reichel et Wetzel ont obtenu un résultat analogue en faisant agir, aussi bien en milieu anaérobie qu'en milieu aérobie, le foie sur l'aldéhyde propylique.

En présence de quinone et de bleu de méthylène, qui sont des accepteurs d'hydrogène, l'aldéhydase devient capable d'oxyder les aldéhydes. C'est ce que démontre l'expérience suivante d'Abelous et Aloy : 300 grammes de foie pulpé sont précipités par l'alcool, puis repris par 300 centimètres cubes d'eau. De ce liquide on fait deux parts égales. A chacune d'elles on ajoute 1 centimètre cube d'aldéhyde salicylique et à l'une des deux 50 gouttes d'une solution de bleu de méthylène à

0,25 0/00. Au contact du foie, l'aldéhyde salicylique donne 0,021 d'acide salicylique et une certaine quantité d'alcool salicylique ; dans la portion additionnée de bleu de méthylène, on trouve 0,043 d'acide salicylique ; l'hydrogène étant fixé par le bleu, l'alcool salicylique n'a pas pris naissance. Reprenons la formule que nous avons donnée pour la double transformation de l'aldéhyde salicylique. Cette fois-ci, nous devrons écrire :

$$\begin{array}{c} \text{Bleu de méthylène} \\ + \\ C^6H^4 - OH - COH \\ \text{Aldéhyde salicylique} \end{array} + \textit{aldéhydase} + \begin{array}{c} H^2 \\ \| \\ O \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} (\text{Bleu de méthylène} + H^2) \\ + \\ C^6H^4 - OH - COOH \\ \text{Acide salicylique} \end{array}$$

Des oxydations directes se produisent dans le foie, comme on peut le démontrer en employant la méthode des circulations artificielles. On constate ainsi une formation considérable d'acide carbonique, environ 96 milligrammes par kilogramme-heure chez le Chien et le Lapin. L'adjonction de glucose, d'acide pyruvique, glycérique ou lactique augmente le rendement de 50 0/0. Le galactose, les acides glyoxylique, glycolique, acétique sont sans influence. D'après Jacot, le glycogène hépatique remplirait ici un rôle important : il serait capable de dédoubler l'oxygène moléculaire en oxygène atomique.

Nous avons déjà signalé l'oxydation de la xanthine et de l'hypoxanthine, de l'acide urique, de l'acide butyrique, de l'acide β-oxybutyrique. On a trouvé dans le foie du Cheval, une alcoolase ou une alcooloxydase qui transforme l'alcool éthylique en aldéhyde acétique, puis en acide acétique.

$$\underset{\text{Alcool éthylique}}{CH^3 - CH^2OH} + O = \underset{\text{Ald. acétique}}{CH^3 - COH} + H^2O$$

$$CH^3 - COH + O = \underset{\text{Acide acétique}}{CH^3 - COOH}$$

Ce résultat est d'autant plus intéressant que, chez les Herbivores, les bactéries et les levures de l'intestin donnent naissance à une petite quantité d'alcool que la distillation permet de retrouver dans le foie et le cerveau.

Les travaux de Szent-Györgyi (1) ont mis en évidence le rôle important que joue l'acide fumarique dans les phénomènes d'oxydation, qui se produisent d'ailleurs dans tous les tissus, mais qui sont particulièrement intenses dans le foie. C'est, en effet, l'organe qui est le plus riche en fumarase, comme l'ont montré les recherches déjà anciennes de Battelli et Stern : 10 grammes de tissu hépatique hydratent 2 grammes

(1) A. Szent-Györgyi (et collab.). Ueber die Bedeutung der Fumarsaüre für die tierische Gewebsatmung. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*, 1936, t. CCXLIV, pp. 105-152 ; 1937, t. CCXLV, pp. 1130-1132.

d'acide fumarique en 15 minutes à 40° ; les muscles et les reins sont de deux à trois fois moins actifs.

L'acide fumarique est un accepteur d'hydrogène ; il se transforme alors en acide succinique, mais la succinodéhydrase de Thunberg peut intervenir pour reconstituer de l'acide fumarique. La réaction est donc réversible et peut s'écrire :

$$\underset{\text{Acide fumarique}}{COOH - CH = CH - COOH} + H^2 \rightleftarrows \underset{\text{Acide succinique}}{COOH - CH^2 - CH^2 - COOH}$$

Le cytochrome des cellules hépatiques peut oxyder l'acide fumarique, donnant ainsi naissance à de l'acide oxalacétique, mais en même temps l'oxygène moléculaire O^2 est dédoublé. Cette réaction a une importance capitale : elle aboutit à la mise en liberté d'un atome actif d'oxygène O, ce qui explique comment l'acide fumarique peut être un agent d'oxydation :

$$\underset{\text{Acide fumarique}}{COOH - CH = CH - COOH} + O^2 = \underset{\text{Acide oxalacétique}}{COOH - CO - CH^2 - COOH} + O$$

L'acide oxalacétique peut être réduit par fixation de 2 H et perte d'un O. Il donne ainsi de l'acide fumarique et de l'acide malique :

$$\underset{\text{Ac. oxalacétique}}{2COOH - CO - CH^2 - COOH} \begin{cases} \xrightarrow{-O} \underset{\text{Ac. fumarique}}{COOH - CH = CH - COOH} \\ \xrightarrow{+2H} \underset{\text{Ac. malique}}{COOH - CHOH - CH^2 - COOH} \end{cases}$$

Les recherches de Stare (1) ont montré que les acides fumarique et malique ont des actions opposées : les fumarates ajoutés à de la bouillie de foie, intensifient la respiration : les malates l'inhibent.

Toutes ces transformations ont pour résultat de maintenir l'équilibre entre les oxydations et les réductions.

Certaines oxydations exigent l'intervention de corps facilement réductibles, l'eau oxygénée, par exemple.

Il y a, répandu dans l'organisme, un ferment, l'*oxygénase*, qui fixe l'oxygène de l'air sur l'eau, donnant naissance à du peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde, fort instable, est décomposé, suivant les cas, par deux ferments : l'un, la *catalase* qui libère de l'oxygène moléculaire relativement peu actif ; l'autre, la *peroxydase*, qui libère de l'oxygène atomique véritablement actif. C'est ce qu'on peut écrire :

$$2H^2O^2 + \textit{catalase} = 2H^2O + O^2 \ (\textit{Ox. moléculaire})$$

$$H^2O^2 + \textit{peroxydase} = H^2O + O \ (\textit{Ox. atomique}).$$

(1) F. J. Stare. The effect of fumarate on the respiration of liver and kidney tissue. *Biochemical Journal*, 1936, t. XXX, pp. 2257-2261.

Si les oxydations produites par l'oxygène que dégage la peroxydase sont trop énergiques, la catalase intervient qui les modère. Ainsi se trouve constitué un système régulateur d'une précision remarquable.

La catalase est répandue dans tous les organes qui sont le siège d'oxydations ; elle est fort abondante dans le foie qui, à poids égal, en contient 60 fois plus que les muscles (Battelli et Stern).

La catalase et la peroxydase sont des oxydants indirects qui ne produisent des oxydations qu'après une réduction préalable. Ils agissent sur un corps assez instable.

Le foie doit être le siège d'un grand nombre de phénomènes du même ordre. Son pouvoir réducteur est, en effet, très marqué. Il transforme les nitrates alcalins en nitrites, les bromates et les iodates en bromures et en iodures, l'acide picrique en acide picramique. Dans toutes ces réactions la cellule libère de l'hydrogène dont elle assure la fixation sur les substances qu'elle transforme.

De Rey Pailhade a donné du phénomène une démonstration très simple. Il fait agir le tissu hépatique sur du soufre : de l'hydrogène sulfuré se dégage. L'action dépend d'un ferment désigné sous le nom de philothion.

C'est dans le groupe des ferments réducteurs qu'on doit placer les carboxylases, découvertes d'abord dans les levures et retrouvées dans le foie et à un moindre degré dans les muscles. Ainsi se fait la transformation de l'acide pyruvique en aldéhyde acétique :

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3 - CO - COOH} = \underset{\text{Aldéh. acétique}}{CH^3.COH} + CO^2$$

Les expériences d'Ehrlich et de Gautier ont établi que certaines matières colorantes, introduites dans le sang, sont transformées par réduction en leurs dérivés incolores, libérant de l'oxygène qui se fixe sur les matières oxydables.

Les deux phénomènes connexes et successifs de réduction et d'oxydation semblent assurés par les deux éléments de la cellule : le protoplasme préside aux réductions et le noyau aux oxydations, probablement par le fer qui est combiné à la nucléine. La forte proportion de fer contenue dans le parenchyme hépatique semble bien en rapport avec l'activité des oxydations qui s'accomplissent dans la glande.

LES FERMENTS RÉDUCTEURS DU FOIE

Les ferments réducteurs sont répandus dans tout l'organisme. Il est facile d'en démontrer l'existence en prélevant des organes et des tissus sur un animal qu'on vient de sacrifier et en les mettant en contact avec une solution de bleu de méthylène. La réduction sera facilement appré-

ciée par la décoloration du milieu. En prenant comme mesure de l'activité le temps nécessaire pour décolorer une quantité déterminée de bleu de méthylène, j'ai trouvé que, chez le Chien, pour un même poids de tissu, le cerveau possède le pouvoir réducteur le plus marqué ; puis viennent le rein et le foie. Chez le Cobaye et le Lapin, le foie est l'organe le plus actif, puis viennent le rein et le cerveau. Les poumons, les muscles, y compris le cœur, ont moins d'influence (1).

Après 24 ou 48 heures, le pouvoir réducteur est notablement affaibli. Chez tous les animaux, c'est le ferment hépatique qui est de beaucoup le plus résistant.

Il est classique d'admettre que le pouvoir réducteur des tissus est dû à un ferment. Cependant le chauffage, quelque élevé et quelque prolongé qu'il soit, ne parvient jamais à supprimer les propriétés réductrices.

Voici, par exemple, les résultats obtenus avec de la pulpe de foie de Lapin qu'on avait distribuée dans une série de tubes. Ceux-ci, après avoir été chauffés à des températures variables, ont été maintenus à 38°. On a alors ajouté un peu de bleu et on a noté le temps nécessaire à la décoloration.

	Tube témoin non chauffé	*Tubes chauffés à*						
		60°		*70°*				*80° ou 100°*
		30′	2 h.	15′	30′	2 h.	4 h.	15′ à 4 h.
Temps de réduction. .	12′	22′	38′	30′	50′	2 h.		

Déjà un chauffage à 60° affaiblit le pouvoir réducteur : une température plus élevée ou plus prolongée exerce une action plus marquée ; mais quand le tissu a été chauffé à 70° pendant 2 heures, le pouvoir réducteur tombe à un minimum invariable ; on pourra chauffer à 100° pendant 4 heures, il n'y aura plus de changement.

Ce premier résultat tend à faire supposer que deux facteurs interviennent : l'un chimique, thermostabile ; l'autre biologique, thermolabile.

L'action chimique, suivant une loi bien connue, se manifeste d'autant plus rapidement que la température du milieu est plus élevée.

Mais les tissus chauffés ne possèdent pas tous le même pouvoir réducteur ; ils conservent encore après destruction du ferment une certaine spécificité, qui permet de les classer de la façon suivante : d'abord le foie, puis le cerveau et le rein ; le cœur, les muscles et le poumon sont beaucoup moins actifs.

Conservé 7 jours, le cerveau n'est pas plus actif qu'après un chauffage à 100° : on peut donc dire que le ferment est détruit. Il en est de même pour les muscles, y compris le cœur. Au contraire, les autres tis-

(1) H. Roger. Le pouvoir réducteur des tissus. *La Presse médicale*, 17 novembre 1920. — *Revue de Médecine*, janvier 1921.

sus ont gardé une certaine activité : les ferments y sont plus résistants.

Ces résultats portent à penser qu'il existe quelques différences dans les propriétés des divers ferments coopérant au pouvoir réducteur des tissus. Il n'est guère probable qu'un seul et même ferment soit répandu dans toutes les parties de l'organisme. Ce qui confirme cette opinion, c'est que le ferment est plus ou moins diffusible. Celui du foie ou du rein passe facilement du tissu dans le liquide ambiant ; celui du poumon, des muscles ou du cerveau n'a aucune tendance à diffuser.

Le pouvoir réducteur chimique appartient aux albumines. Celles-ci même coagulées, exercent une action réductrice qui est d'autant plus rapide que la température ambiante est plus élevée. A 38° ou 40°, les phénomènes se produisent avec une lenteur extrême. C'est là justement qu'intervient le ferment : il active le pouvoir réducteur et permet à l'albumine d'agir rapidement à la température du corps.

L'analyse expérimentale permet de reconnaître que les sérines du tissu hépatique sont, comme le sérum sanguin, dépourvues du pouvoir réducteur. Les globulines décolorent le bleu de méthylène ; mais elles agissent lentement et sans grande énergie. On peut même se demander si leur action ne dépend pas de leur mélange avec une trace de sérine qui aurait résisté aux lavages ; car, en ajoutant aux globulines soit la sérine des tissus, soit du sérum sanguin, c'est-à-dire un liquide par lui-même inactif, on voit le pouvoir réducteur réapparaître : bien qu'il soit moins marqué qu'avant les manipulations, il n'en est pas moins manifeste.

Beaucoup de substances chimiques modifient le pouvoir réducteur du foie. L'arsénite de soude l'entrave, tandis que l'arséniate de soude est sans influence. L'alcool et l'acétone exercent une action retardante, mais c'est à la condition d'en mettre une forte proportion, 20 o/o environ. Si l'on verse du chloroforme ou de l'éther, la réduction est peu retardée ; mais, au contact des liquides toxiques, on observe un anneau bleu plus ou moins large.

De toutes les substances qui entravent la réduction, c'est l'acide cyanhydrique qui nous a semblé agir le plus énergiquement ; 1/2 milligramme par litre suffit à retarder la réaction. Cette modification du pouvoir réducteur doit certainement expliquer certains troubles de l'empoisonnement cyanhydrique, peut-être même rend-elle compte du mécanisme encore obscur de la mort. Ce qui frappe, à l'autopsie des animaux qui ont succombé à l'intoxication cyanhydrique, c'est la coloration rouge clair du sang, même du sang veineux. Les organes ont une teinte rose très manifeste qui diminue peu à peu et finit par disparaître ; peu à peu organes et tissus reprennent leur teinte normale. Ce résultat cadre avec celui que fournit l'étude du pouvoir réducteur en dehors de l'organisme. Sous l'influence de l'acide cyanhydrique, les réductions sont retardées, sans être complètement supprimées ; l'action zymotique est annihilée ou amoindrie ; l'action chimique persiste.

Si l'étude du pouvoir réducteur dévolu aux différents tissus est loin

d'être terminée, elle fournit déjà quelques indications intéressantes. Il est certain que, dans un organe comme le foie, qui accomplit de nombreux et importants processus d'oxydation, malgré une circulation sanguine peu riche en oxygène, les ferments réducteurs doivent jouer un rôle considérable. Ils libèrent l'oxygène nécessaire aux mutations chimiques, qui ont, entre autres résultats, celui de dégager une forte quantité de chaleur.

Il n'y a pas que les ferments qui interviennent dans les processus d'oxydo-réduction. Des métaux exercent une influence considérable, parmi lesquels le fer, dont le rôle est connu depuis longtemps, le soufre dont l'importance ressort des travaux publiés sur le glutathion.

XVI

FONCTION THIOPEXIQUE DU FOIE ; GLUTATHION

Nous avons déjà dit que Lœper a proposé de décrire une fonction thiopexique du foie (1). Il a montré que cet organe fixe le soufre que lui amène la veine porte et lui fait ensuite subir une *oxydation*. Il trouve en moyenne dans le sang porte 1,55 de soufre compté en SO^3 dont 6 o/o sont oxydés et, dans les veines sushépatiques, 1,15, dont 11 o/o sont oxydés. Le parenchyme hépatique contient 9,1 o/oo de soufre dont 4,9 à l'état neutre et 4,2 à l'état oxydé. C'est, après la surrénale, le tissu le plus riche en soufre. Il exerce sur ce corps une quadruple action : il le fixe, il l'oxyde, il l'élimine par la bile à l'état de taurine et par les veines sushépatiques à l'état oxydé ; il l'utilise pour la formation du pigment hépatique qui en renferme 1,7 dont 0,9 oxydés.

Par sa propriété d'être un accepteur d'hydrogène, le soufre joue un rôle physiologique important, car il libère de l'oxygène et permet ou favorise ainsi les oxydations. C'est ce que J. de Rey Pailhade avait reconnu dès 1889. Il avait montré que la levure de bière et la plupart des tissus animaux avaient la propriété d'hydrogéner le soufre, provoquant ainsi un dégagement d'hydrogène sulfuré. Il en avait conclu que les tissus renfermaient un vecteur d'hydrogène, le *philathion*, qui assure leurs échanges respiratoires.

(1) M. Lœper, J. Decourt et R. Garcin. Sur la fonction thiopexique et thiooxydante du foie. *La Presse médicale*, 19 mars 1927, p. 321.

A. Heffter a établi que les accepteurs d'hydrogène sont des thio-dérivés, tels que l'acide thioglycolique où S remplace O de l'acide glycolique :

$$\begin{array}{ccc} CH^2 - OH & & CH^2 - SH \\ | & & | \\ COOH & & COOH \\ \text{Acide glycolique} & & \text{Acide thioglycolique} \end{array}$$

La cystine, acide α-diamino-β-dithiolactique, a plus d'importance ; elle se dédouble facilement en deux molécules de cystéine ou acide α-amino-β-thiolactique par fixation de deux atomes d'hydrogène et libération d'un atome d'oxygène actif :

$$\begin{array}{lcl} CH^2S - S.CH^2 + H^2O & \rightleftarrows & 2CH^2.SH + O \\ | \qquad\quad | & & | \\ CH.NH^2 \; CH.NH^2 & & CH.NH^2 \\ | \qquad\quad | & & | \\ COOH \quad COOH & & COOH \\ \text{Cystine} & & \text{Cystéine} \\ \text{(disulfure de cystéine)} & & \text{(acide } \alpha\text{-amino-}\beta\text{-thiolactique)} \end{array}$$

Réciproquement, une oxydation permettra aux deux molécules de cystéine de se recombiner en une molécule de cystine avec élimination d'une molécule d'eau.

Le corps le plus important est le *glutathion*, découvert par F. G. Hopkins en 1923, qui est abondamment répandu dans le sang et les tissus. C'est un tripeptide, formé d'acide glutamique, de cystéine et de glycocolle, qui conserve le groupement libre — SH de la cystéine. Cette glutamyl-cystéyl-glycine, formée par l'union de ces trois acides aminés, avec élimination de deux molécules d'eau, a pour formule :

$$\begin{array}{lllll} CH^2SH & + NH^2 & + COOH & = & \left.\begin{array}{l} CH^2.SH \\ | \\ CH.CO - NH \\ | \end{array}\right\} \text{cystéine} \quad + 2H^2O \\ | & \;\; | & \;\; | & & \\ CH.COOH & \;\; CH^2 & \;\; CH^2 & & NH \qquad \left.\begin{array}{l} | \\ CH^2 \\ | \\ COOH \end{array}\right\} \text{glycocolle} \\ | & \;\; | & \;\; | & & \\ NH^2 & \;\; COOH & \;\; CH^2 & & \left.\begin{array}{l} | \\ CO \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH^2 \\ | \\ CH.NH^2 \\ | \\ COOH \end{array}\right\} \text{Acide glutamique} \\ & & \;\; | & & \\ & & \;\; CH.NH^2 & & \\ & & \;\; | & & \\ & & \;\; COOH & & \\ \text{Cystéine} & \text{Glycocolle} & \text{Ac. glutamique} & & \text{Glutathion} \end{array}$$

Telle est la formule du glutathion réduit, forme thiol, comparable à la cystéine. Comme celle-ci, le glutathion réduit, par action d'un atome d'oxygène et élimination d'une molécule d'eau, donnera un

disulfure analogue à la cystine. Représentons par G — SH la molécule de glutathion réduit ; la réaction étant réversible, nous pourrons écrire :

$$\begin{matrix} G-SH \\ G-SH \end{matrix} + O \longrightarrow \begin{matrix} G-S \\ | \\ G-S \end{matrix} + H^2O$$

Forme thiol Forme sulfure

Cette formule, très simple, explique la possibilité des oxydo-réductions réversibles. A l'état normal, la plus grande partie du glutathion est à l'état thiol et contribue ainsi au pouvoir réducteur que possèdent les organes et les tissus. Le glutathion est un accepteur d'hydrogène qui explique la décoloration du bleu de méthylène au contact des tissus. Le glutathion est thermostabile. Aussi les tissus chauffés conservent-ils le pouvoir réducteur. Mais l'activité en est considérablement amoindrie.

Parmi les nombreuses expériences que j'ai faites sur ce sujet, je choisirai un seul exemple. Opérant sur le foie, dont le pouvoir réducteur est très marqué, j'ai constaté qu'après un chauffage à 100°, il faut pour réduire le bleu de méthylène prolonger le contact à 38° pendant 2 heures ; avec le tissu frais la décoloration est obtenue en 4 ou 5 minutes. C'est qu'il existe une substance thermolabile, rentrant dans le groupe des globulines, qui vient activer le pouvoir réducteur du glutathion.

Les travaux de Meyerhof ont fait voir que l'oxydation de la forme thiol peut aboutir à la formation d'un peroxyde instable, capable de déposer d'un seul bloc l'oxygène moléculaire sur la matière M à oxyder :

$$2(G-SH) + O^2 \longrightarrow \begin{matrix} O - O \\ | \quad\quad | \\ G-SH \quad HS-G \end{matrix}$$

et

$$\begin{matrix} O - O \\ | \quad\quad | \\ G-SH \quad HS-G \end{matrix} + M \longrightarrow 2(G-SH) + MO^2$$

Cette réaction est la seule qui se produise en dehors de l'organisme. Chez les êtres vivants, les deux processus peuvent intervenir, sous l'influence d'un phosphatide ; le second, avec le concours d'un métal qui permet la formation du peroxyde.

La répartition du glutathion dans les différents organes a été établie par L. Binet et Blanchetière, puis par Binet et G. Weller qui ont mis au point une méthode de dosage très précise (1). Voici les résultats qu'ils ont obtenus en pratiquant des dosages sur les principaux organes

(1) L. Binet, *Physiologie, médecine et chirurgie*. Ch. IV. Foie et glutathion. Paris, 1937, pp. 59-67. — L. Binet, G. Weller et H. Goudard. Foie et glutathion. *La Presse médicale*, 18 septembre 1937, pp. 1325-1326.

du Chien. Les quantités exprimées en milligrammes sont rapportées à 100 grammes de tissu frais :

	Glutathion total	Glutathion réduit	Glutathion oxydé	Rapport G. ox. G. total
Foie	186 mg.	171 mg.	15 mg.	8,0 0/0
Rate	133 »	120 »	13 »	9,7 »
Surrénales	114 »	111 »	3 »	2,6 »
Pancréas	132 »	125 »	7 »	5,3 »
Muscle sq.	49 »	37 »	12 »	24,0 »
Cœur	92 »	76 »	16 »	17,0 »
Sang	27 »	23 »	4 »	14,8 »

Chez le Chien normal, le glutathion réduit contenu dans le foie oscille entre 130 et 205 milligrammes.

Comme on le voit, dans tous les tissus, c'est la forme réduite qui prédomine. La forme oxydée est bien moins abondante, la proportion oscillant entre 2,6 (surrénales) et 24 (muscles du squelette).

Chez les Invertébrés, comme chez les Vertébrés, c'est le foie ou l'hépato-pancréas qui contient la plus forte quantité de glutathion (Monier). Puis viennent les glandes génitales, les trachées, les muscles et le sang.

Continuant ses recherches, Binet, en collaboration avec G. Weller, a dosé le glutathion dans le foie de divers Vertébrés.

	Glutathion total	Glutathion réduit	Glutathion oxydé	Rapport G. ox. G. total
Rat blanc	206 mg.	176 mg.	30 mg.	14,5 0/0
Cobaye	248 »	229 »	19 »	7,6 »
Lapin	271 »	268 »	3 »	1,1 »
Grenouille européenne (*Rana temporaria*)	64 »	39 »	25 »	39,0 »
Grenouille sud-américaine (*Leptodactylus ocellatus*)	83 »	56 »	27 »	32,0 »

Ces chiffres permettent de constater que le foie des Rongeurs est beaucoup plus riche en glutathion que le foie du Chien. Remarquons encore la forte proportion du glutathion oxydé dans le foie des Grenouilles.

Le foie étant, chez toutes les espèces, l'organe le plus riche en glutathion, on peut se demander s'il ne contribue pas à la formation de ce corps. Opérant sur les fortes Grenouilles de Hongrie, R. Ferrari et L. Codeo ont constaté que l'extirpation du foie entraîne une diminution du glutathion contenu dans les reins, les surrénales, la rate et les muscles et une disparition presque complète du glutathion contenu dans le sang.

Pour mieux préciser le rôle du foie dans l'arrêt, l'emmagasinement et la mise en circulation du glutathion, Binet et Weller ont dosé cette substance comparativement dans le sang artériel, le sang de la veine porte et le sang des veines sushépatiques. Ils ont opéré sur des Chiens à jeun et sur des Chiens en pleine digestion. Voici les chiffres obtenus.

	Chiens					
	A jeun			*En digestion*		
	I	*II*	*Rapport*	*I*	*II*	*Rapport*
Sang artériel	23	33	100	24	18	100
Veine porte.	25	45	109	48	31	144
Veines sus-hépatiques .	38	57	144	27	26	127

Ainsi, pendant le jeûne, il y a plus de glutathion dans le sang qui s'échappe du foie que dans celui qui y arrive. En période digestive, c'est l'inverse (fig. 11). Il semble donc que le foie retienne le glutathion pour le livrer à l'organisme au fur et à mesure de ses besoins.

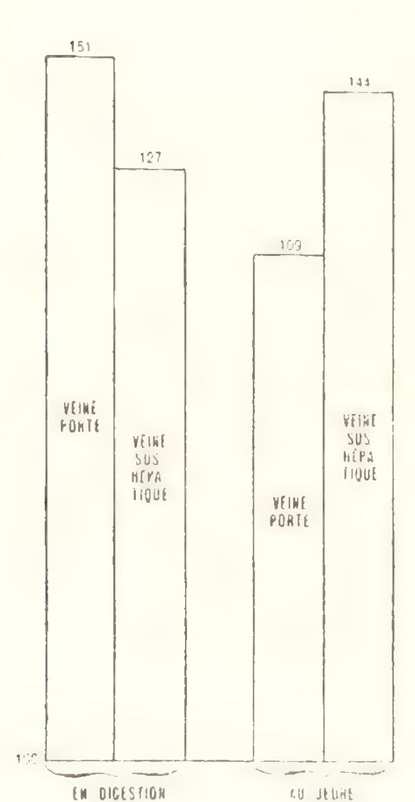


Fig. 11. — Teneur du sang en glutathion total dans la veine porte et dans la veine sus-hépatique chez les Chiens en période de digestion et en période de jeûne (d'après Binet).

Voilà pourquoi chez les Cobayes soumis à un jeûne variant de 1 à 8 jours, la teneur en glutathion ne varie guère, ni dans le sang, ni dans les principaux organes, rein, surrénales, intestin, poumon, muscles squelettiques, cœur, cerveau. Le foie seul fait exception : à partir du troisième jour, on note une chute progressive, de 248 à 206 milligrammes et même 181 (Binet et Weller).

Les intoxications prolongées par l'arsenic, le chloroforme et l'alcool, ce dernier administré sous forme de vin, amènent une diminution du glutathion hépatique. R. Fabre et Simonet ont d'ailleurs constaté une mobilisation du glutathion en perfusant le foie avec une solution de Ringer à laquelle on ajoutait du chloroforme.

On observe encore une diminution du glutathion dans le foie surchargé de graisse des Oies gavées.

Les atteintes hépatiques n'entraînent pas toujours une chute du glutathion. Binet et Weller ont trouvé une augmentation de cette substance dans le foie des Cobayes, ainsi d'ailleurs que dans le rein, le cœur et les muscles, au cours de la spirochétose ictérigène. Il résulte encore des recherches de Binet que le

glutathion est capable d'exercer une action antitoxique : il protège le Cobaye contre le venin du Cobra et la toxine tétanique.

Toute l'évolution des composés soufrés de l'organisme est sous la dépendance de la cystine et de la cystéine. C'est ainsi que la taurine provient de la cystéine, par la réaction suivante, qu'on peut reproduire en dehors de l'organisme :

$$\begin{array}{lcl} CH^2.SH & & CH^2.SO^3H \\ | & & | \\ CH.NH^2 + 3O & \longrightarrow & CH.NH^2 \\ | & & | \\ COOH & & COOH \\ \text{Cystéine} & & \text{Ac. cystéinique} \end{array} \quad \begin{array}{l} CH^2.SO^3H \\ | \qquad \text{Taurine} \\ CH^2.NH^2 \\ \\ \longrightarrow + CO^2 \end{array}$$

En s'unissant à l'acide cholalique, la taurine forme l'acide taurocholique, que nous avons étudié dans le chapitre consacré à la bile. Si l'on opère sur un Chien porteur d'une fistule biliaire, et si on lui fait ingérer de la cystine et de l'acide cholalique, on trouve dans la bile une augmentation proportionnelle de l'acide taurocholique.

La cystine semble jouer le rôle principal dans la formation de tous les produits de l'organisme contenant du soufre. Son ingestion fait monter le taux des sulfates urinaires. Le foie a la propriété d'arrêter la cystine qu'on injecte dans la veine porte (Blum) et peut la faire servir à la formation des corps sulfoconjugués. Le résultat est important, un grand nombre de substances aromatiques parmi lesquelles le phénol et l'indol, qui se produisent constamment dans l'intestin sous l'influence des putréfactions bactériennes, se transforment dans le foie en phényl et indoxyl-sulfates.

C'est probablement à un trouble des fonctions hépatiques qu'il faut rattacher un état morbide assez rare, mais fort intéressant, la *cystinurie* (1). Les malades éliminent par l'urine, non seulement de la cystine qui se dépose à l'état de cristaux, mais diverses substances anormales, qui semblent traduire l'insuffisance du foie. En même temps que la cystine, l'urine renferme d'autres acides aminés, tyrosine, lysine, arginine, leucine ; ou des bases, comme la cadavérine et la putrescine, qui proviennent de la lysine et de l'ornithine.

(1) Desmoulières. La cystinurie. *Thèse de Paris*, 1911. — G. Rosenfeld. Die Cystinurie. *Ergebnisse des Physiologie*, 1920, t. XVIII, pp. 118-140.

XVII

FONCTION MARTIALE DU FOIE

L'importance du fer dans le fonctionnement de l'organisme et le rôle considérable que joue le foie dans la fixation, la transformation et l'élimination de ce métal, ont conduit les physiologistes à décrire séparément la *fonction martiale* de la glande hépatique. Cette notion nouvelle, introduite dans la science par Dastre (1), mérite d'être conservée.

La destruction des globules rouges met chaque jour une certaine quantité de fer en liberté et l'alimentation quotidienne introduit dans l'organisme une dose plus ou moins considérable de ce métal. Une petite portion s'élimine par l'urine ; une autre, plus forte, passe dans la bile ; mais la majeure partie est rejetée par les sécrétions gastro-intestinales. C'est ce qu'on peut démontrer facilement en dosant le fer contenu dans ces diverses sécrétions et en faisant l'étude de son élimination après une injection intraveineuse.

Un excès de fer introduit dans l'organisme n'en est rejeté que très lentement, en 20 ou 30 jours. Le métal s'accumule, en effet, dans les organes et les tissus et surtout dans le foie.

En injectant une solution de lactate de fer à 1 o/o par une veine périphérique, on constate que la dose nécessaire pour tuer l'animal est de 0 gr. 4 par kilogramme. Si l'injection est poussée par une veine intestinale la dose mortelle est de 1,19 ; elle est près de trois fois supérieure.

Les dosages de Gottlieb précisent ce que l'expérience enseigne. Ils établissent que 56 à 70 o/o du fer introduit dans l'organisme se déposent dans le foie. En injectant une solution d'oxyhémoglobine dans les veines, Lapicque a constaté que la teneur en fer monte de 0,1 o/oo à 0,34. La rate collabore avec le foie à maintenir la réserve en fer. C'est d'ailleurs l'organe qui en contient le plus : 0,385 pour 100 grammes de tissu sec et dégraissé dans la rate et 0,335 dans le foie. La splénectomie entraîne un déséquilibre du métabolisme ferrique qui aboutit à la sidérose du foie (Chevallier).

Ces résultats nous font comprendre que la richesse en fer varie avec l'alimentation. Cependant l'inanition absolue ne fait pas disparaître ce

(1) Dastre. Fonction martiale du foie chez les Vertébrés et les Invertébrés. *C. R. Acad. des Sciences*, 1898, t. CXXVI, p. 376. — Article Fer. *Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, Paris, 1904, t. VI, pp. 286-293.

métal, tout au plus en diminue-t-elle la proportion, d'après Kunckel, Cloetta ; elle serait même sans influence d'après Lapicque. Ceci prouve que le fer joue un rôle important dans les manifestations vitales de la cellule et qu'il ne sert pas seulement à la rénovation de l'hémoglobine. Chez les Céphalopodes, dont le sang est dépourvu de fer, le foie renferme ce métal ; il en contient 25 fois plus que le reste du corps (Dastre et Floresco).

L'influence de l'âge n'est pas moins considérable. Bunge a appelé l'attention sur ce fait. Le lait est extrêmement pauvre en fer ; il n'en renferme que 3 milligrammes par litre, quantité insuffisante pour subvenir aux besoins du nourrisson. Mais chez le nouveau-né, le foie tient ce métal en réserve et assure ainsi la formation des globules rouges ; c'est ce que démontrent les recherches de Bunge, de Krüger, de Zaleski, de Lapicque (1).

Fer contenu dans 1.000 grammes de foie.

Chien	*gr.*	
Naissance	0,43	(0,16 à 0,74)
2 jours	0,16	
10 jours	0,15	
7 semaines	0,05	
3 mois	0,06	
Adultes	0,15	(0,09 à 0,25).
Lapin	*gr.*	
Naissance	0,16	
8 jours	0,10	
11 jours	0,02	
21 jours	0,014	
Adultes	0,04	
Homme	*gr.*	
Fœtus	0,33	
Homme adulte	0,23	
Femme adulte	0,09	

Le foie de la Femme contient beaucoup moins de fer que celui de l'Homme. La même différence, suivant les sexes, ne s'observe pas chez les animaux. Par contre on voit chez tous les êtres le fer s'accumuler dans la rate de la femelle : c'est la réserve qui sera utilisée pendant la gestation et qui de la mère passera dans l'organisme du fœtus et s'accumulera dans le foie de celui-ci. D'après Krüger, la rate contient 0 gr. 05 o/o de fer chez les Veaux et 0,4 chez les Bœufs ; chez les Vaches la proportion, qui n'est que de 0,4 pendant la gestation, s'élève 3 semaines après la parturition à 0,8 et finit par atteindre 2 o/o.

(1) Lapicque. Sur les mutations du fer chez les Vertébrés. *Thèse de la Faculté des Sciences de Paris*, 1897.

On suppose qu'un processus d'érythrolyse permet le passage de fer maternel à travers le placenta. Chipman a observé des granulations ferriques dans les villosités du placenta, au quatorzième jour de la gestation sur le Lapin ; le fer apparaît dans le foie au dix-huitième jour. Chez le fœtus, quand les cellules hépatiques se transforment en éléments érythropoiétiques, le fer s'accumule pour diminuer quand, vers la fin de la gestation, diminue la formation intrahépatique des globules rouges. A partir de ce moment les cellules se chargent de pigment ferrugineux dans lequel le fer se trouve à l'état masqué (1).

Une élève de Lapicque, Mlle Baillet, a étudié les variations du fer dans des foies prélevés sur des cadavres d'enfants. En groupant les résultats suivant l'âge et le sexe, elle arrive aux moyennes suivantes. Il est intéressant d'en rapprocher les chiffres donnés par Lapicque :

	Fœtus	*1 à 2 ans*	*2 à 10 ans*	*10 à 14 ans*	*Adultes*
	gr.	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*
M	0,33	0,05	0,16	0,14	0,23
F	0,33	0,07	0,15	0,22	0,09

C'est vers l'âge de 2 ans que la teneur en fer tombe à son minimum, pour remonter ensuite très rapidement ; entre 2 et 10 ans, la proportion est la même dans les deux sexes ; entre 10 et 14 ans, la teneur en fer est beaucoup plus élevée dans le sexe féminin ; puis une chute brusque se produit chez la Femme, il se fait une véritable crise, tandis que la proportion s'élève dans le sexe masculin.

Zalesky a montré que le fer est combiné avec la matière organique des cellules ou, plus exactement, avec les nucléoprotéides sous forme d'un composé ferrugineux contenant 3,06 o/o de phosphore : c'est la *ferratine* de Schmiedeberg. Une autre partie, la plus importante, contribue à la formation du pigment étudié par Dastre et Floresco et dénommé *ferrine*. C'est un protéosate de fer, soluble dans l'eau légèrement alcaline, insoluble dans l'alcool et le chloroforme (2).

On divise souvent les composés ferrugineux organiques en deux groupes suivant que le fer conserve ses propriétés caractéristiques ou qu'il les perd ; il est alors si intimement uni à la matière organique qu'il se trouve dissimulé ; dans le premier cas les composés ferrugineux donnent un précipité noir avec le sulfure d'ammonium et prennent une teinte bleu de Prusse sous l'influence du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique dilué. Le fer dissimulé ne donne pas ces deux réactions.

La distinction est trop absolue. Le fer organique finit toujours par donner les réactions du bleu de Prusse ; il faut seulement prolonger

(1) Aron. Quelques notions nouvelles sur les fonctions du foie embryonnaire. *Strasbourg méd.*, 5 janvier 1925.

(2) Floresco. Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique. *Thèse de la Faculté des Sciences*, Paris, 1898.

l'action du réactif. On arrive ainsi à établir d'après le temps nécessaire pour obtenir la couleur caractéristique, une hiérarchisation des produits : le fer étant le plus dissimulé dans l'hématine, puis dans les nucléines ferrugineuses, est encore fortement dissimulé dans la ferratine, tandis qu'il ne l'est presque plus dans la ferrine. Ce résultat n'a pas seulement un intérêt théorique. Les composés, dans lesquels le fer conserve les caractères métalliques, possèdent à un haut degré le pouvoir oxydant. Or, d'après Dastre et Floresco, la presque totalité du fer hépatique se trouve à l'état de ferrine ; ce pigment jouerait donc un rôle important en assurant les oxydations qui se passent dans le foie.

Ces oxydations sont intenses, comme le démontre l'échauffement du sang pendant la traversée du foie et comme le prouve la grande quantité d'acide carbonique que contient le sang sushépatique et que le foie dégage. C'est ce qu'on peut constater aussi en étudiant la respiration du tissu en dehors de l'organisme. La bile contient d'ailleurs une forte quantité d'acide carbonique, dont une partie s'y trouve à l'état libre, une autre à l'état combiné ; de 100 centimètres cubes de bile Pfluger a pu dégager 56 centimètres cubes de CO^2.

Le fer sert d'une part à la rénovation des globules rouges et, d'autre part, au jeu régulier des oxydations intracellulaires. Le foie met le fer en réserve comme il fait les hydrates de carbone, pour fournir ces diverses substances à l'organisme au fur et à mesure de ses besoins.

Le fer ne reste pas indéfiniment accumulé dans le foie. Introduit avec les aliments, il s'élimine par diverses voies. On peut admettre qu'un Homme en rejette en 24 heures, 31 milligrammes : 1 milligramme par l'urine ; 5 milligrammes par la bile, qui, bien que la bilirubine ne contienne pas de fer, en renferme une petite quantité ; 25 milligrammes par l'intestin qui constitue pour ce métal la principale voie de sortie.

La quantité de fer contenue dans le sang et les tissus est assez fixe, sauf dans le foie, où elle est sujette à de grandes variations. Salkowski et Schmey, en donnant à des animaux du paranucléinate de fer, ont vu la proportion du métal contenu dans le foie augmenter du triple ; dans les muscles, la dose monte seulement de 0,16 à 0,21. En même temps se fait une élimination plus intense, surtout manifeste dans l'intestin.

La fonction martiale dans les états pathologiques. — La quantité de fer contenu dans le foie varie au cours des divers états pathologiques. La plus forte proportion s'observe dans certaines anémies où le fer ne peut plus être utilisé. Le chiffre normal étant chez l'Homme adulte de 13 milligrammes o/o, on trouve 51 milligrammes dans l'anémie pernicieuse et 70 dans les anémies anaplastiques (Whipple). Le taux reste normal dans les leucémies ; il tombe fort bas, à 5 milligrammes o/o, dans les anémies par saignées répétées.

Au cours de divers états pathologiques se développent des pigments ferrugineux. Dans les cirrhoses pigmentaires, on en trouve deux (Vil-

laret et J. Besançon) : l'un l'*hémosidérine*, pigment ocre ou rubigine, est un hydrate de sesquioxyde de fer (Lapicque et Auscher), le fer y est trivalent. Il est bivalent dans l'autre pigment ferrugineux dénommé *hémofuscine*.

On désigne sous le nom de *sidérose*, l'état pathologique caractérisé par une surcharge de pigment ocre. La quantité de fer peut d'ailleurs ne pas être plus élevée qu'à l'état normal. La différence porte sur la nature du composé ferrugineux : le fer étant dissimulé dans les conditions physiologiques, tandis que dans les sidéroses il donne les réactions des composés anorganiques.

Le pigment anormal provient des globules rouges détruits en excès. A côté de l'hémolyse ictérogène, il convient de décrire une hémolyse sidérogène que l'expérimentation met facilement en évidence. Il suffit d'injecter du sang dans le péritoine d'un Chien ; si on le sacrifie 3 mois plus tard, on trouve la rubigine dans la rate, l'épiploon et accessoirement le foie. En opérant sur une série de Chiens qu'on sacrifie à des intervalles plus ou moins rapprochés du début de l'expérience, on suit la transformation de l'hémoglobine en hydrate ferrique.

La sidérose hépatique est un état morbide assez fréquent au cours des affections qui entraînent une destruction des globules rouges et dans un grand nombre de cirrhoses hépatiques. La sidérose des affections cirrhotiques serait consécutive à un trouble splénique, c'est ce qui semble démontré par les recherches de Roque, Chalier et Nové-Josserand. En injectant à des Chiens de la toluylène-diamine, on constate que l'hémoglobinémie est surtout marquée dans le sang de la veine splénique. En employant des doses minimes, on observe une hémolyse localisée à la rate qui, seule, s'infiltre de pigment, laissant échapper quelques grains qu'on retrouve dans le foie. Ainsi la rate déverse dans la veine splénique soit du pigment que le foie arrête, soit des hémolysines qui dissoudraient les globules pendant leur trajet de la rate au foie.

XVIII

ROLE HÉMATOPOÉTIQUE DU FOIE

Le rôle hématopoétique du foie, très développé chez le fœtus, est fort réduit chez l'adulte, mais il n'est pas complètement supprimé. Il se fait journellement une régénération sanguine, puisque journellement des globules rouges sont détruits et remplacés par des globules nouveaux.

Dans un grand nombre de circonstances physiologiques et pathologiques, l'action du foie devient plus intense. Comme l'a bien montré P. E. Weil, le foie retrouve la fonction hématopoétique embryonnaire au cours de divers états morbides, en tête desquels la variole et la leucémie, soit concurremment avec la rate, soit isolément. C'est surtout à la suite des pertes de sang et au cours des divers états anémiques que l'intervention du foie mérite d'être étudiée avec soin.

Si l'on pratique une saignée, un double travail compensateur se produit aussitôt : la rate se contracte et met en circulation les globules qu'elle tenait en réserve ; des liquides, chargés d'albumine, passent des tissus et des lacunes interstitielles dans les vaisseaux. Le foie, qui représente comme nous l'avons déjà dit, le grand réservoir d'eau, intervient le plus activement : si l'on pratique une ligature partielle de la veine porte, l'eau n'arrive plus en quantité suffisante ; le taux des protéines baisse et la pression oncotique tombe plus bas que chez les témoins, qui ont subi une perte de sang équivalente, mais dont la veine porte est restée libre. La réparation se fait si on relâche la ligature (1). Le foie réglemente donc la pression colloïdale osmotique du sang, ce qui est en accord avec son rôle dans la formation de la lymphe.

La régénération sanguine est également retardée chez les animaux porteurs d'une fistule porto-cave ou chez ceux dont le foie a été altéré par le chloroforme ou le phosphore. C'est donc le foie qui fournit au sang la plus grande partie des albumines dont il a été spolié par la saignée. C'est lui qui assure la régénération du fibrinogène, régénération qui ne se fait plus ou qui se fait mal, en cas de lésions hépatiques (Meek).

Le foie intervient encore dans la régénération des globules rouges et dans la formation de l'hémoglobine. Il élabore le groupe prosthétique qui fixe le fer ainsi que les albumines nécessaires à la formation des globines. Dans certains états morbides, le pigment est imparfait ; il rentre dans le groupe des porphyrines et donne une fluorescence rouge. A l'état normal, la proportion de ces hématies fluorescentes n'atteint pas 1 0/00. Dans les anémies pernicieuses, elle est à peine supérieure à la normale, 1 à 1,8. Après les hémorragies, ces hématies sont fort abondantes : il y en a de 16 à 229 0/00 (2).

Ce sont surtout les travaux publiés, depuis 1920, par Whipple et Robscheit Robbins qui ont bien fait connaître le rôle du foie dans la régénération du sang.

Par un régime uniforme et par des saignées répétées toutes les semaines, Whipple et Robbins provoquent et maintiennent chez les Chiens une anémie globulaire intense. L'hémoglobine tombe au tiers de sa

(1) K. Hirota. On the restitution of the blood fluid after haemorrhage. *The Journal of Biochemistry*, 1928, t. IX, n° 1.

(2) K. A. Seggel. Untersuchungen bei Blutregeneration. *Klinische Wochenschrift*, 1936, t. XV, pp. 574-576.

valeur normale. L'administration d'un sel de fer amène une légère amélioration ; l'administration de pulpe hépatique, fraîche ou sèche, produit une rapide élévation de l'hémoglobine, dont la quantité, au bout de 15 jours, dépasse la normale.

Le rein possède un léger pouvoir régénérateur, mais nullement comparable à celui du foie ; le muscle reste inefficace.

De nombreuses recherches expérimentales confirmèrent ces premiers résultats. On varia les méthodes destinées à produire des états anémiques. Sur des Chiens et des Lapins, on pratiqua une soustraction de sang, unique mais abondante, ou des saignées successives. On soumit des Pigeons à un jeûne partiel ou total ; on eut recours chez le Rat blanc à la carence alimentaire ou à l'infection par *Bartonella muris*, toujours l'opothérapie hépatique triompha de l'anémie.

Pendant ce temps, Minot et Murphy (1) faisaient l'application de ces résultats à la clinique humaine et obtenaient des succès remarquables. La méthode prit une place importante en thérapeutique. Elle fut appliquée en France pour la première fois par Vitoff et Lœwy et vulgarisée par Mouzon (2).

Le principe actif se trouve déjà dans le foie du fœtus, 2 mois avant la naissance. Il est très abondant chez les animaux jeunes et diminue souvent avec l'âge, comme on peut le constater en comparant le foie du Veau et le foie du Bœuf. Voici d'ailleurs les chiffres donnés par Whipple (3), le foie du Porc étant pris comme unité :

Porc	100	Lapin	80
Cheval.	130	Renne	70
Veau (fœtus)	124	Bœuf	70
Chien	100	Homme	162

Le foie de l'Homme est, comme on le voit, le plus actif. Il faut 42 grammes de foie de Porc ou 24 grammes de foie humain pour provoquer la formation de 1 gramme d'hémoglobine.

Le pouvoir hématogène du foie humain se maintient dans la plupart des maladies. Il peut cependant tomber à 94 dans les cas d'altérations cardiaques, à 75 dans le cancer, à 48 dans les cirrhoses. Chez les malades atteints d'anémie pernicieuse, les résultats sont variables : tantôt le foie ne contient pas de principe actif ; tantôt il en contient beaucoup plus que normalement, mais seulement dans les cas non traités : la

(1) Les principaux travaux de WHIPPLE, ROBSCHEIT ROBBINS, MINOT, MURPHY et leurs collaborateurs ont été publiés à partir de 1925 dans *The Journal of Am. Med. Assoc.*; *The Amer. Journal of Med. Sc.*; *The Am. Journ. of Physiologie.*

(2) W. VITOFF et G. LŒWY. Traitement des anémies graves par la méthode de Whipple. *La Presse médicale*, 30 avril 1927, p. 545. — J. MOUZON. La méthode de Whipple dans le traitement des anémies graves. *Ibid.*, 21 décembre 1927, p. 1554.

(3) G.-H. WHIPPLE and F. S. ROBSCHEIT-ROBBINS. Production factors in the anemic horse liver. *Am. J. of Physiologie*, 1934, t. CVIII, pp. 270-278.

valeur peut s'élever à 218 et jusqu'à 420. Ce résultat porte à supposer qu'un autre facteur doit intervenir, qui mobilise le principe actif.

C'est qu'en effet le même mécanisme ne saurait expliquer les bons effets observés dans le traitement des anémies ordinaires et de l'anémie pernicieuse. Dans le premier cas, le tissu hépatique, frais ou desséché, régénère l'hémoglobine ; dans le second cas, l'action du foie est beaucoup plus complexe : elle est due à un principe qui se trouve dans les macérations hydro-alcooliques et que Whipple et ses collaborateurs préparent de la façon suivante : du foie de porc est broyé dans de l'eau aiguisée d'acide sulfurique ; on chauffe à 80° ; on filtre ; après évaporation dans le vide jusqu'à consistance sirupeuse, on précipite par l'alcool à 70°. Le précipité renferme la partie active. Les effets sont plus énergiques si on ajoute une petite quantité de fer.

Un autre élément va intervenir, dont l'étude de la maladie de Biermer pouvait faire deviner l'importance ; on sait qu'il existe toujours dans cette affection une suppression, parfois complète, de la sécrétion gastrique. C'est justement à cette déficience que l'on peut rattacher l'accumulation du principe hématopoétique dans le foie des malades atteints d'anémie pernicieuse. Sa mobilisation devrait être attribuée à une hormone gastrique.

Conformément à ces idées théoriques, Castle (1) a entrepris des expériences qui ont établi que la digestion gastrique fait apparaître une substance anti-anémique. C'est ce qu'il a démontré tout d'abord en reprenant de la viande laissée en digestion pendant 45 minutes dans un estomac d'Homme normal. Une digestion artificielle en dehors de l'organisme ne produit rien de semblable. Ainsi la substance ingérée ou facteur extrinsèque, mise en contact avec la muqueuse gastrique, fait apparaître une substance, facteur intrinsèque de Castle, addisine de Morris, qui agit contre l'anémie en stimulant le fonctionnement de la moelle osseuse. Ce facteur intrinsèque est abondamment répandu dans la région du fundus et la région du pylore ; il se trouve aussi, mais en petite quantité, dans le duodénum, peut-être même dans l'iléon.

En utilisant l'ultra-filtration, Castle a préparé un produit actif, qui ne contient ni pepsine, ni lab ; il est détruit par les ferments digestifs, pepsine et trypsine, ainsi que par un chauffage à 70° prolongé pendant 30 minutes ou un chauffage à 40° prolongé pendant 3 jours.

Le rôle du facteur de Castle est mis en évidence par les expériences de résections partielles de l'estomac ; si on enlève le pylore, on provoque une anémie passagère ; si on enlève le fundus, l'anémie se prolonge ; elle devient persistante en cas de résection subtotale.

(1) W. B. Castle. The aetiological relationship of achylic gastrica to pernicious anaemia. *Proceedings of the roy. Soc. of Med.*, 1929, t. XXII, pp. 1214-1217. — W. B. Castle, W. C. Towsend and W. Heath. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *American Journal of med. Science*, 1930, t. CLXXX, pp. 305-335. — W. B. Castle, W. Heath and B. Strauss. *Id.*, *ibid.*, 1931, t. CLXXXII, pp. 741-746.

Le principe anti-anémique contenu dans le foie a été étudié par Dakin et West, qui en ont isolé, par hydrolyse, de la glucosamine et des acides aminés. Ils ont reconnu ensuite que la glucosamine ne joue aucun rôle. Le principe actif semble être un peptide dont le poids moléculaire se trouve compris entre 2.000 et 5.000. Il donne par l'hydrolyse, les amino-acides suivants : arginine, leucine, glycocolle, proline, hydroxyproline, acide aspartique et un acide plus ou moins analogue à l'acide hydroxyglutamique (1).

L'hormone hépatique porte son action sur la moelle osseuse, elle favorise la maturation des mégaloblastes et leur transformation en érythroblastes.

Pour évaluer l'action anti-anémique, on examine des préparations de sang et on y constate tout d'abord une crise réticulocytaire. Brusquement on voit augmenter le nombre des hématies granuleuses ou réticulocytes, hématies jeunes intermédiaires entre les globules nucléés et les globules adultes. Le taux dans le sang, qui n'est que de 1 à 3 o/o au cours de l'anémie pernicieuse, s'élève brusquement, après 5 à 8 jours de traitement, à 15 et 20 o/o. On peut observer plus tard d'autres modifications qui traduisent la reviviscence de la moelle ; poussée érythroblastique constituée par des mégaloblastes et par des normoblastes ; légère leucocytose, avec polynucléose et parfois même myélocytose. Cette réaction de la moelle osseuse qui porte sur la série rouge et accessoirement sur la série blanche, peut être constatée et suivie par la ponction sternale.

Pour l'étude expérimentale de l'action exercée par l'hormone hépatique sur la moelle osseuse, il faut provoquer chez les animaux une intoxication atteignant le fonctionnement de celle-ci. Dans ce but, Pachkis et Taylor pratiquent à plusieurs reprises des injections intraveineuses de saponine. Un meilleur procédé a été proposé par A. Arthus, Louvau et de Sacy : il consiste à soumettre les animaux à une intoxication saturnine chronique.

Ainsi le foie exerce une action hématopoétique par deux mécanismes différents : il combat les anémies simples en fabriquant de l'hémoglobine ; il guérit les anémies dues à l'insuffisance de la moelle osseuse en produisant, avec le concours d'une hormone gastrique, un produit qui réglemente le fonctionnement de ce tissu. Ces résultats, bien établis par des recherches expérimentales et par des observations cliniques, s'appliquent évidemment à la physiologie : ils mettent en évidence le rôle du foie dans la régénération continuelle du sang. On appréciera l'importance de cette fonction, en se rappelant qu'il se détruit par jour une quantité d'hématies équivalente à celle qui est contenue dans 100 centimètres cubes de sang : en 50 jours la totalité des hématies a été renouvelée.

(1) H. D. Dakin, C. C. Ungley and R. West. Further observations of the chemical nature of a hematopoietic substance occurring in liver. *Journal of biological Chemistry*, 1936, t. CXV, pp. 771-791.

Deux acides aminés principaux entrent dans la constitution de l'hémoglobine, le tryptophane et l'histidine. Partant de ce fait, Fontès et Thivolle ont préconisé l'emploi d'une solution contenant, pour 5 centimètres cubes, 0,10 de tryptophane et 0,20 d'histidine dans le traitement des diverses anémies. Les résultats ont été excellents et les auteurs se demandent si l'effet de l'opothérapie hépatique ne dépend pas de ces deux amino-acides, qui se trouvent en abondance dans le foie (1). Matson a confirmé les heureux effets du traitement par les amino-acides hématogènes et a constaté que les résultats sont encore meilleurs si l'on ajoute du cuivre.

Le rôle du cuivre dans le traitement des anémies résulte de nombreuses recherches, parmi lesquelles on peut citer celles de Lesné et Biskas. Chez les animaux rendus anémiques par carence alimentaire, le fer diminue dans le sang et s'accumule, sous forme inactive, dans le foie et la rate. Si l'on donne du fer, l'hémoglobine n'augmente guère, tandis que son taux s'élève si l'on donne à la fois du fer et du cuivre. Les résultats sont semblables chez les Hommes atteints d'anémie alimentaire, par exemple à la suite d'un régime lacté prolongé.

Les travaux de Whipple et de ses collaborateurs ont rénové l'opothérapie hépatique, préconisée dès 1896 par Gilbert et Carnot. Ce n'est pas seulement dans le traitement des anémies que cette méthode peut être utile. Villaret et Justin Besançon en ont montré l'heureuse influence pour prévenir ou guérir les accidents consécutifs à l'usage des sels arsenicaux, mercuriels, des sels d'or ou de bismuth.

XIX

ROLE THERMOGÈNE DU FOIE

Il résulte des expériences de Cl. Bernard que le foie est un véritable foyer thermogène. Déjà en traversant l'intestin le sang s'échauffe et, dans la veine porte, la température est de 0,1 à 0,5 plus élevée que dans l'aorte abdominale : elle augmente encore de 0,1 à 0,8 pendant la traversée du foie. Aussi, au confluent sushépatique, la température du sang atteint-elle chez le Chien des chiffres très élevés, 41°3 par exemple, température de 1°6 supérieure à celle du sang aortique qui était, dans l'exemple choisi, emprunté à Cl. Bernard, de 39°7.

Les recherches de Lefèvre conduisent à des conclusions analogues.

(1) P. Sassard. Le syndrome anémique. Ses modalités cliniques et ses traitements. *Thèse de Lyon*, 1932.

Elles établissent que la température du foie, comparée à celle du rectum, lui est supérieure de 1° environ. Il y a quelques différences d'une espèce à l'autre. Voici les chiffres moyens trouvés par Lefèvre :

Animal	*Température du foie*	*Température rectale*	*Différence*
Chien	39,57	38,81	0,76
Porc	40,9	39,9	1
Lapin	39,68	38,6	1,08

Quand on a soumis les animaux au refroidissement, une réaction se produit à laquelle participent la plupart des organes et des tissus. Chez le Chien, le système musculaire joue le rôle principal et les frissons consécutifs au refroidissement dégagent une quantité de chaleur suffisante pour ramener rapidement la température à la normale. Chez le Lapin, le frisson fait défaut et le relèvement thermique est assuré par le foie, mais les échanges s'y font lentement et le retour à la normale est beaucoup plus pénible que chez le Chien. Entre le Chien, dont le réchauffement est à type musculaire et le Lapin dont le réchauffement est à type hépatique, se place le Porc où muscles et foie contribuent à la régulation thermique (1).

Chez l'Homme on peut admettre, avec Lefèvre, que la production journalière moyenne de 2.250 calories se répartit de la façon suivante :

Muscles	900 calories, soit	40 0/0
Foie	675 »	30 »
Autres organes et tissus.	675 »	30 »
	2.250 calories	

Si l'on adopte ces chiffres, on voit qu'un tiers de la chaleur dégagée peut être attribué, dans les conditions normales, au fonctionnement du foie.

Pendant l'inanition, les phénomènes exothermiques ne diminuent pas, il est même probable qu'ils augmentent, pour lutter contre le refroidissement dû au défaut d'apport du combustible et pour maintenir l'équilibre thermique. Ce sont surtout les produits de dédoublement des glucides et des lipides qui interviennent.

Les expériences de R. Dubois (2) montrent la part prépondérante du foie dans le réchauffement des animaux hibernants. Chez une Marmotte en état d'hibernation, et dont la température est en conséquence fort basse, on lie les vaisseaux carotidiens ou l'artère hépatique, ou l'artère splénique, ou les artères mésentériques, ou l'artère rénale : le réchauffe-

(1) J. Lefèvre. *Chaleur animale et bioénergétique*, Paris, 1911, pp. 550-555, 1017.

(2) R. Dubois. Influence du foie sur le réchauffement automatique de la Marmotte. *Soc. de Biologie*, 1893, p. 235. — Variation du glycogène du foie chez la Marmotte. *Ibid.*, 1894, p. 219.

ment de l'animal n'est guère troublé ; mais il n'a pas lieu si on lie la veine porte ou les veines sushépatiques.

La mesure de la température donne des résultats encore plus démonstratifs. Ainsi au début du réchauffement, la différence entre la température du rectum et celle du foie était de 3°2. Trois heures plus tard, elle atteignait 14°. Dans tous les cas, le foie se réchauffe le premier et se refroidit le dernier.

Cette action si remarquable du foie est sous la dépendance du système nerveux. Le réchauffement ne se produit plus si on détruit les nerfs sympathiques du système porte, ou les ganglions semi-lunaires.

L'action du système nerveux sur le pouvoir thermogène ressort des expériences de Cavozzani et de Kosaka qui ont vu augmenter la température du sang sushépatique après électrisation des nerfs hépatiques provenant des vagues. L'asphyxie agit de même par un mécanisme analogue. Réciproquement, la section des nerfs hépatiques abaisse la température du foie.

Hypothermie d'origine hépatique. — Le rôle thermogène du foie est encore mis en évidence par les expériences qui consistent à détruire la

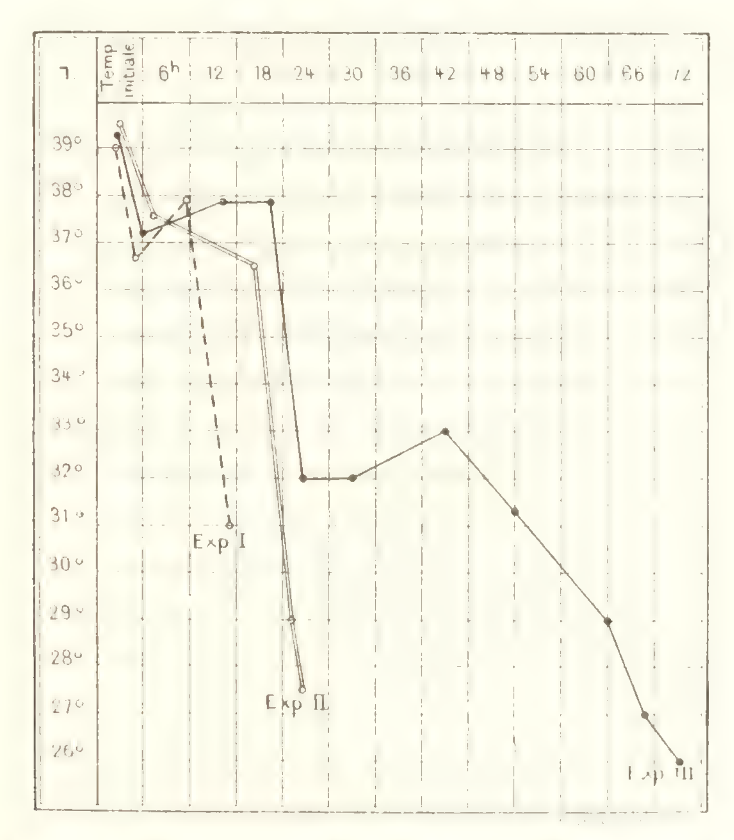


Fig. 12. — Marche de la température chez les animaux dont le foie a été détruit.

glande. C'est ce qu'on peut réaliser en injectant dans les voies biliaires 5 centimètres cubes d'une dilution d'acide acétique à 1,5 ou 2 o/o.

L'acide diffuse dans le parenchyme et en lèse la presque totalité. Il n'y a guère de trabécules hépatiques dont quelques cellules ne soient malades ; le protoplasma tend à devenir homogène ou bien il subit la dégénérescence vésiculeuse, tandis que les noyaux disparaissent.

La figure 12 indique la marche de la température chez trois Lapins opérés de la sorte. Le premier avait reçu 5 centimètres cubes d'une dilution à 2 o/o. La température qui était primitivement de 39°1, tombe, après l'opération, à 37°4. C'est l'effet de la contention et de l'acte opératoire. Quand le foie est intact, l'hypothermie est passagère. Quand il est détruit, une petite réaction se produit ; elle est de courte durée et la température baisse progressivement jusqu'à la mort ; elle est tombée à 31° chez le premier animal, à 27°5 et à 26° chez les deux autres qui avaient reçu 5 centimètres cubes d'une dilution à 1,5 o/o.

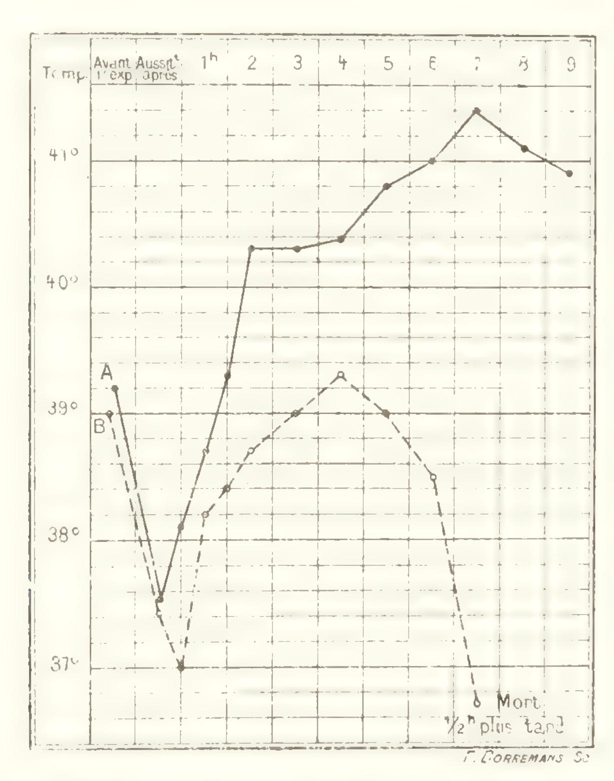


Fig. 13. — Influence du foie sur la réaction fébrile. — Injection de 20 centimètres cubes de toxine colibacillaire : A, par la veine porte ; B, par une veine périphérique.

Les hypothermies si marquées qui sont consécutives aux destructions des cellules hépatiques ne dépendent pas simplement de la suppression du foie, car l'extirpation de cette glande abaisse fort peu la température. Elle modifie cependant les réactions thermiques. Étudiant la fièvre produite par les injections de β-tétrahydronaphtylamine, Bouckaert a constaté que l'élévation thermique ne se produit plus, si le foie a été extirpé. Le résultat n'est pas dû à la suppression du réservoir glycogénique ; car les injections de glucose ou de glucose-insuline ne font pas réapparaître la fièvre chez les animaux hépatectomisés. Ajoutons que

la ligature de la veine porte ou de l'artère hépatique et que l'énervation du foie n'empêchent pas le développement de la fièvre naphtylaminique (1).

Quelle que soit l'explication du mécanisme, l'étude des hypothermies consécutives aux profondes lésions hépatiques est intéressante, car elle reproduit ce qu'on observe en clinique. Dans certaines formes d'ictère grave et dans diverses infections à détermination hépatique, se produisent des hypothermies que Hanot voulait expliquer par l'action des toxines microbiennes et spécialement des toxines colibacillaires. Mais les toxines du colibacille ne sont hypothermisantes qu'à dose massive ; c'est la lésion du foie qui modifie la température. Une expérience très simple le démontre. Nous injectons à des Lapins une toxine colibacillaire comparativement par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Nous en introduisons une très forte dose, de façon à sidérer l'organisme. Tandis que les cultures stérilisées du colibacille élèvent la température quand elles sont injectées en petite quantité, elles l'abaissent quand elles sont introduites à dose massive. Pour que les effets soient facilement comparables, les deux Lapins ont été attachés pendant le même laps de temps et tous deux ont subi une laparotomie. La courbe ci-jointe (fig. 13) montre la différence des résultats. Après un abaissement de température, dû à l'immobilité et à l'opération, le Lapin A, injecté par la veine porte, a réagi et le mouvement fébrile s'est développé. Chez le Lapin B, injecté par les veines périphériques, la température est revenue passagèrement au chiffre initial, puis elle a baissé rapidement et, au bout de 7 h. 1/2, 1/2 heure avant la mort, elle était tombée de 39° à 36°7, tandis que chez l'autre animal elle dépassait 41°.

Cette expérience montre nettement le rôle du foie dans les infections colibacillaires et explique le mécanisme de l'hypothermie dans les cas d'insuffisance hépatique.

XX

AUTOLYSE HÉPATIQUE

Si l'on extirpe le foie d'un animal qu'on vient de sacrifier, si on l'enferme dans un vase, en prenant toutes les précautions nécessaires pour éviter l'arrivée des germes extérieurs et si on le place ensuite dans

(1) J. Bouckaert. Rôle du foie dans l'hyperthermie par la β-tétrahydronaphtylamine. *Société de Biologie*, 1929, t. C, p. 769.

une étuve, on constatera qu'après une première période correspondant à l'état bien connu de la rigidité cadavérique, le tissu se ramollit et se dissout : un liquide brunâtre exsude dont la quantité va en augmentant. Après 48 heures, 25 à 30 o/o du tissu sont liquéfiés ; au bout de 15 jours la moitié du foie est dissoute. Le processus continue ensuite, mais plus lentement. Une petite masse, une sorte de moignon correspondant au quart ou au cinquième de la masse initiale, persistera indéfiniment, comme nous avons pu le constater sur un foie de Lapin que nous gardons au laboratoire depuis plus de 20 ans.

Cette liquéfaction des tissus extirpés de l'organisme est due à l'action de ferments comparables à ceux qui interviennent dans la cavité gastro-intestinale. C'est une véritable *auto-digestion* suivant l'expression de Salkowski qui, le premier, appela l'attention sur ces faits. Jacoby, qui en a poursuivi l'étude, a proposé de désigner le processus sous le nom d'*autolyse*, qui est généralement usité aujourd'hui.

Comme pour toutes les fermentations la température qui convient le mieux à l'autolyse est celle du corps, 38° ou 39°. Conservé à 8° ou 10°, le foie se liquéfie à peine ; un chauffage à 55°, prolongé pendant 1/2 heure, retarde de plusieurs jours le début du phénomène. Une température de 65°, maintenue pendant 1/2 heure, empêche l'auto-digestion.

Au lieu de laisser le tissu s'autolyser dans un vase sec, on peut le plonger dans une solution isotonique de sel marin.

Quand le foie est conservé à sec, on voit sourdre vers la 12e ou la 15e heure, un liquide incolore ou légèrement jaune qui, bientôt, par suite de la dissolution des hématies, devient rouge, puis brunâtre. En même temps que le liquide brunit, le tissu se décolore et se ramollit ; vers la 24e heure, il est de coloration gris-brun et de consistance molle ; au bout de 28 ou 30 heures, il est friable au point de se laisser écraser à la moindre pression.

Le liquide exsudé, primitivement clair, ne tarde pas à se troubler, par suite de la précipitation des matières protéiques qui finissent par tomber au fond du vase, sous forme de flocons blanchâtres, tandis que le liquide surnageant, tout en restant brun, redevient limpide.

Dès que le foie est retiré de l'organisme, une première transformation se produit. Le glycogène donne un sucre réducteur. C'est l'exagération d'un phénomène normal, la manifestation d'une transformation physiologique, que ne peut plus compenser une rénovation de la réserve glucidique. Les autres processus chimiques qui caractérisent la dénutrition continuent également. La cellule survit, mais cette survie est anormale ; car la reconstitution cellulaire n'a pas lieu. C'est une véritable agonie dont on peut retarder les effets, en plongeant le foie, non plus dans de l'eau salée, mais dans du sérum sanguin. La désassimilation est plus lente et l'assimilation n'est pas complètement supprimée. L'autolyse s'en trouve considérablement retardée ; elle ne débute qu'après 60 ou 65 heures.

Launoy, à qui nous devons une étude très intéressante de l'autolyse hépatique, a montré que si on remplace le sérum par le liquide intermicellaire, obtenu par dialyse à travers un tube de collodion, l'autolyse se produira plus vite que dans le sérum normal, mais beaucoup moins vite que dans l'eau salée.

Quand le foie est placé dans les conditions favorables à l'autolyse, on constate tout d'abord une acidification du milieu. Cette modification, très facilement appréciable au bout de 4 ou 5 heures, est due à la formation d'acide lactique, prenant naissance aux dépens du glucose et, accessoirement, d'acide butyrique ou succinique provenant du dédoublement des graisses ou même du clivage de certaines matières protéiques. C'est à ce moment que le tissu devient rigide et que le liquide exsudé se trouble par coagulation des albumines qu'il renferme.

Le pouvoir coagulant du tissu hépatique, au début de l'autolyse, peut être mis en évidence, comme l'a montré Launoy, en plaçant 1/2 centimètre cube de foie dans 2 centimètres cubes de lait dégraissé. Après 15 à 20 heures, la caséine se coagule ; c'est le moment où les albumines de l'exsudat se précipitent.

L'action des acides semble complétée par l'intervention d'un *ferment lab autolytique* (*chymosine* de Pkisnew), qui amène une coagulation du tissu comparable à la coagulation du sang retiré des vaisseaux. Elle est seulement plus lente et plus tardive, mais elle peut être considérée comme le premier stade de la digestion.

C'est alors qu'intervient un ferment protéolytique analogue à la pepsine, dont l'action est continuée par une trypsine et par une peptase. Ces différents ferments sont autochtones. Ils prennent naissance dans l'organe lui-même et ne sont pas empruntés à d'autres glandes ni charriés par le sang. La trypsine hépatique ne provient pas du pancréas, comme on avait pu le supposer ; car l'extirpation de cette glande ne modifie en rien les résultats. Elle diffère d'ailleurs de la trypsine pancréatique en ce qu'elle est sans action sur l'albumine musculaire et, si elle attaque le foie cru, elle est incapable d'agir sur le foie cuit.

L'examen histologique permet de constater que l'autolyse débute par le cytoplasme de la cellule. Certains éléments du hyaloplasme sont dissous ; la structure réticulée s'accentue et apparaît de plus en plus nettement. Puis, à un moment, elle s'effondre brusquement en même temps qu'on aperçoit des corps spéciaux, désignés sous le nom de corps myéliniques ou osmio-rubérophiles. C'est alors que les noyaux disparaissent à leur tour. Le dernier stade histologique de l'autolyse est caractérisé par l'achromatose des éléments nucléaires et le développement des corps myéliniques. On a beaucoup discuté sur la nature de ceux-ci. Launoy les considère comme dus à des combinaisons, d'ailleurs instables, entre les produits constitutifs, les produits de transformation autolytique et les enclaves lipidiques du protoplasma.

La caractéristique chimique de l'autolyse consiste en une série de transformations digestives : le glycogène donne du glucose, qui dispa-

raît après avoir fourni une certaine quantité d'acide lactique. Si l'on ajoute du glycogène, la quantité de glucose augmente. Il était facile de prévoir ce résultat. Mais si l'on utilise le foie d'un Lapin intoxiqué par le phosphore, l'adjonction de glycogène augmentera la teneur en lipides. Cette intéressante expérience, que nous devons à G. Catalano (1), fait saisir en dehors de l'organisme un processus anormal transformant les glucides en lipides.

Dans les conditions physiologiques, le glucose se transforme très vite en acide lactique. Sur un Chien qu'on vient de décapiter, on retire rapidement le foie et on y trouve 31 milligrammes d'acide lactique pour 100 grammes. La quantité d'acide lactique s'élève de 23 milligrammes après 5 minutes, de 41 et 61 milligrammes après 10 et 20 minutes.

Les albumines se transforment en albumoses, peptones, acides aminés. Ces derniers sont souvent en telle abondance qu'ils peuvent se précipiter. Il n'est pas rare de constater, à la surface d'un foie abandonné à l'autolyse, de petites productions blanchâtres, qu'on prendrait au premier abord pour des moisissures et qui ne sont que des cristaux de tyrosine. La protéolyse est plus ou moins marquée suivant l'état de l'animal dont on étudie le foie. D'après Delaunay elle atteint au bout de 24 heures, de 40 à 50 o/o si l'animal était à jeun ; de 18 à 20 o/o si l'animal a été sacrifié en pleine digestion. Dans l'un et l'autre cas, le coefficient d'amino-acidogenèse autolytique s'élève à 60 et 70 o/o. Il n'est dans la plupart des organes que de 30 à 50 o/o ; il atteint 58 o/o dans la rate et 65 o/o dans l'intestin.

Les noyaux, dont l'examen histologique démontre la disparition, sont attaqués par la nucléase hépatique. Les bases pyrimidiques, mises en liberté, se transforment en anhydride carbonique et urée ; les bases puriques donnent successivement de l'hypoxanthine et de la xanthine, puis de l'acide urique qui lui-même disparaît peu à peu. C'est le processus que nous avons déjà décrit en parlant des transformations que subissent les nucléines.

Au cours du catabolisme des matières azotées, de l'ammoniac prend naissance. Szent-Györgyi et Röthler ont établi que, contrairement à l'opinion classique, l'ammoniac ne provient ni des acides aminés, ni de l'urée. Seuls les composés puriques peuvent en abandonner. Son apparition se rattache à une dislocation des nucléines en rapport étroit avec la glycolyse.

C'est alors qu'intervient un ferment, dont nous avons montré l'importance dans l'uréopoèse : c'est l'arginase qui continue d'agir dans le foie livré à l'autolyse. C'est le seul organe où l'on voie, dans ces conditions, se former de l'urée (Krebs et Henseleit). Comme pendant la vie, le foie fabrique de l'urée au moyen de CO^2 et de NH^3 par l'inter-

(1) G. Catalano. Sull' importanza del glicogeno nella degeneratione grassa. Esperienze di autolisi asettica. *Sperimentale*, 1933, t. LXXXVII, pp. 585-605.

médiaire de l'arginine et de la citrulline. L'action de l'arginase persiste fort longtemps après la mort. G. Florence et D. Vincent ont constaté qu'elle est à peine affaiblie au bout de 2 mois ; elle a baissé de moitié après 5 mois ; la destruction n'est complète qu'après 13 ou 14 mois.

Le foie renferme encore un ferment, la créatase, transformant par déshydratation la créatine en créatinine et une créatinase qui décompose ce dernier corps en produits mal connus. Il agit aussi sur l'hémoglobine donnant de l'hémosidérine qui se colore en bleu sous l'influence du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique. Plus tard, un clivage se produit : le fer s'unit aux acides phosphoriques provenant des nucléines et des lécithines, tandis que la matière colorante qui a perdu son fer donne des pigments plus ou moins analogues à ceux de la bile (W.-H. Brown).

En même temps que les ferments protéolytiques, les lipases interviennent pour décomposer les graisses neutres et les lécithines et mettre en liberté des acides gras. Ceux-ci contribuent à l'acidification initiale du milieu et forment plus tard des savons ammoniacaux.

D'après Ramond, la formation des acides gras est plus marquée quand le foie reçoit les produits de la sécrétion interne du pancréas ; réciproquement, elle diminue après l'extirpation de cette glande. L'ingestion de graisses neutres accélère l'action du foie ; l'injection intraveineuse de ces mêmes graisses la ralentit : elle est suivie d'une surcharge défavorable au fonctionnement de la glande. C'est ce qu'on observe également chez les obèses. Le foie des Chiens fortement adipeux est moins actif que le foie des Chiens normaux.

Le pouvoir lipasique diminue encore dans les cas de dégénérescence graisseuse pathologique et, d'une façon générale, dans les infections et intoxications expérimentales. Il est également abaissé dans l'inanition, tandis qu'il augmente sous l'influence de la fatigue.

Auprès des lipides, on place le cholestérol dont les variations au cours de l'autolyse ont été étudiées par de nombreux savants ; mais les résultats sont assez discordants. Abelous et Soula, en 1920, avaient signalé la formation de cholestérol pendant l'autolyse du foie et sa disparition à une période plus avancée. Artons a constaté que le cholestérol augmente pendant 16-30 heures dans l'autolyse du foie, prélevé sur un Chien à jeun. Si l'animal est en digestion, le cholestérol diminue ; mais il augmente après adjonction d'acide oléique, ce qui confirme les travaux sur la formation du cholestérol à ses dépens. Ajoutons que ces résultats n'ont pas été confirmés par Gardner et Fox. L'étude mériterait donc d'être reprise.

Au cours de l'autolyse les divers esters phosphoriques sont décomposés. Les phosphatides abandonnent de la choline dont la proportion augmente rapidement : de 1 γ 5 par gramme elle monte à 7 ou 8 γ en 1 h. 1/2 (Flock).

Les nucléotides subissent une dégradation presque complète en

15 minutes, d'après E. Flock (1). Le phosphate minéral est considérablement augmenté au bout de 4 heures par destruction des esters acido-solubles plus stables.

L'étude des produits autolytiques du foie a permis de mettre en évidence la multiplicité des enzymes qui hydrolysent les esters phosphoriques. J. S. Folley et H. D. Kay distinguent cinq types principaux de phosphatases : les phospho-mono-estérases (avec quatre variétés, A_1, A_2, A_3, A_4), les phosphodiestérases, les pyrophosphatases, les métaphosphatases, les phosphoamidases. Les deux premiers types sont évidemment le plus importants; mais leur séparation tentée par divers biochimistes japonais, Azakawa, Kurata, Uzawa, Takahashi, est fort difficile et les résultats obtenus ont été controuvés par Klein et Rossi.

J. Roche et Madeleine Latreille (2) ont essayé de séparer les phosphatases hépatiques en opérant sur les produits autolytiques de foies de Porc conservés pendant un temps qui a varié de 6 heures à 10 jours. Ils ont mis en évidence la présence de deux phosphomonoestérases, l'une du type A_1 ayant un optimum d'action à $pH = 9$ et l'autre du type A_2 à $pH = 5$. Le tissu hépatique est plus riche en phosphomonoqu'en phospho-diestérases et leur action augmente jusqu'au deuxième ou troisième jour, pour les premières, jusqu'au sixième, pour les secondes. Il n'existe, semble-t-il, qu'une diphosphoestérase à optimum $pH = 8,5$ ou 9.

La phosphatase qui se trouve dans le sang est d'origine hépatique. Elle peut être transportée à d'autres organes ou tissus et, d'après Roberts, s'accumule dans le tissu osseux.

La ligature du canal cholédoque, comme l'ont montré Armstrong, King et Harns, Fiessinger et Mad. Boyer, augmente la teneur du sang en phosphates. Cette modification ne s'observe pas dans les ictères hémolytiques. Mais elle est manifeste dans les hépatites et, chez le Chien, dans l'intoxication phosphorée.

L'activité du processus autolytique varie dans de nombreuses circonstances.

Le foie des jeunes fœtus résiste longtemps à l'autolyse, ce qu'on attribue à l'absence de glycogène. Au contraire, le foie du nouveau-né s'autolyse très vite. C'est de 1 à 8 jours après la naissance que les transformations se font avec la plus grande rapidité. Puis le processus se ralentit et, au bout de 1 ou 2 mois, il devient analogue à ce qu'il restera chez l'adulte.

Les conditions dans lesquelles on place l'organe dont on veut suivre les transformations interviennent très nettement. Comme il était facile de le prévoir, l'autolyse se fait plus rapidement dans les organes qui

(1) E. Flock. Effect of autolyse on the phosphate compounds of the liver of the dog. *Journal of biological Chemistry*, 1936, t. I, pp. 207-210.

(2) J. Roche et Madeleine Latreille. Sur les phosphatases du foie. *Société de Biologie*, 1937, t. CXXV, p. 470.

ont été broyés que dans les organes intacts, car le broyage ou la trituration dilacère les tissus et, brisant les cellules, met leur contenu en liberté. On favorise encore l'autolyse en soumettant le tissu à des chocs successifs, en agitant fréquemment le flacon qui le contient.

La difficulté d'éviter l'intervention des germes extérieurs a fait utiliser divers antiseptiques.

Le chloroforme et l'éther rendent de grands services. Ils empêchent la putréfaction et accélèrent l'autolyse sans la troubler notablement. Nous avons fréquemment employé dans le même but l'essence de canelle.

L'oxygène n'empêche pas le processus, mais l'autolyse est plus rapide dans une atmosphère d'acide carbonique. C'est dans la vie anaérobie que les cellules subissent le plus facilement la désorganisation.

On active aussi les transformations en ajoutant au milieu une trace d'acide, acide chlorhydrique, lactique, butyrique ou valérianique. Une petite trace d'alcali favorise également la destruction du tissu. Une dose supérieure à 1 o/oo la retarde.

Certains sels remplissent un rôle important. Les sels de calcium sont extrêmement utiles, et même indispensables, car le tissu hépatique, comme le sang, ne peut se coaguler quand il a été décalcifié. En ajoutant des traces de chlorure de calcium, on favorise l'autolyse. D'autres sels peuvent remplacer les sels de calcium, mais ils agissent moins bien. Ce sont, par ordre décroissant d'activité : les chlorures de strontium, de magnésium et de baryum (Launoy). Comme pour la coagulation du sang, le citrate de soude est l'antagoniste des sels de calcium et entrave ou empêche l'autolyse.

Parmi les autres substances agissant sur l'autolyse, on peut citer les sels de fer : le sulfate et le chlorure ferriques, le lactate de fer, l'hydrate de fer colloïdal favorisent l'autolyse à faible dose et, à haute dose, l'entravent. Il en est de même des sels de manganèse, d'argent et de palladium. L'arsenic retarde la destruction des tissus et le phosphore l'accélère. Ces résultats sont superposables à ceux qu'on observe quand on fait ingérer ces deux substances, puisque la première entrave l'amaigrissement et que la seconde provoque une perte de poids fort rapide.

Les lipoïdes exercent une action favorisante, surtout les lipoïdes du foie. Aussi les foies surchargés de graisse s'autolysent-ils plus rapidement que les foies normaux.

Les extraits d'organes semblent influencer l'autolyse. Ainsi les extraits hépatiques activent l'autolyse pulmonaire. Il y aurait des recherches intéressantes à poursuivre dans cette voie. On y trouverait probablement l'explication de certains faits décrits en pathologie comme des exemples de sympathies morbides et qui sont dus peut-être au retentissement d'organes altérés sur les organes sains.

Il serait fort important de déterminer l'influence des processus morbides sur la rapidité de l'autolyse et sur les modifications histologiques

et chimiques que subit le tissu. Peu de recherches ont été poursuivies dans cette voie. Nous citerons seulement celles de Garnier, qui a étudié comparativement le foie de Lapins normaux et de Lapins qui avaient reçu 2 jours auparavant de la toxine diphtérique. L'intoxication diphtérique a retardé la liquéfaction du tissu ; au bout de 16 jours, le foie malade avait rejeté moins de liquide que le foie normal après 48 heures.

A. Robin et Bournigault ont analysé comparativement le foie d'un Homme passé par les armes et autopsié 2 heures après la mort et le foie d'un Homme mort accidentellement et autopsié au bout de 24 heures. Ils ont constaté que l'azote et le soufre solubles augmentent, aux dépens de l'azote et du soufre insolubles. L'augmentation du soufre sulfurique indique des phénomènes d'oxydation.

La toxicité des produits autolytiques. — On admet généralement que l'autolyse met en liberté des produits toxiques. Quelques expériences semblent confirmer cette conception.

Jacoby pratique la ligature temporaire de l'artère hépatique et de la veine porte. Quand il lève l'obstacle, la circulation se rétablit et l'animal succombe rapidement. La ligature des vaisseaux qui se rendent à un lobe hépatique donne naissance à des produits autolytiques qui entraînent la mort en 36 heures environ.

C'est seulement au stade initial que les produits autolytiques exercent une action aussi grave. En étudiant les extraits d'un foie laissé à l'autolyse, on constate que la toxicité diminue à mesure que le processus se prolonge. Nous sommes ainsi conduits à rechercher le pouvoir toxique des extraits hépatiques frais et autolysés.

On sait que tous les extraits de tissus, préparés par macération à froid, sont toxiques. Injectés dans les veines, ils produisent des accidents graves et finissent par entraîner la mort. Le plus toxique semble être le poumon : il suffit d'injecter à un Lapin par kilogramme de son poids l'extrait de 0 gr. 05 pour le voir succomber en quelques secondes. Vient ensuite le foie dont il faut introduire 16 à 20 grammes par kilogramme. Le muscle est beaucoup moins toxique, la dose mortelle atteignant 95 à 100 grammes.

La toxicité des extraits préparés à froid tient aux substances protéiques, c'est-à-dire qu'elle diminue par le chauffage. Si on les fait simplement bouillir, on obtient un liquide fort peu actif : il faut dans ces conditions, pour entraîner la mort, injecter l'extrait de 167 grammes de foie (Bouchard). Mais si on soumet le tissu à un chauffage plus intense et plus prolongé, on obtiendra un extrait bien plus actif, tuant à la dose de 41 grammes.

Ces dernières expériences démontrent que la toxicité des extraits hépatiques, comme d'ailleurs de la plupart des extraits d'organes, dépend des matières protéiques. Celles-ci se coagulent rapidement après la mort. Aussi l'autolyse diminue-t-elle la toxicité. Au bout de 8 jours, une dose d'extrait correspondant à 35 ou 36 grammes de tissu hépa-

tique ne provoque pas de troubles notables, alors qu'une dose moitié moindre de tissu frais détermine la mort.

Cependant les produits autolytiques ne sont pas dépourvus de toute

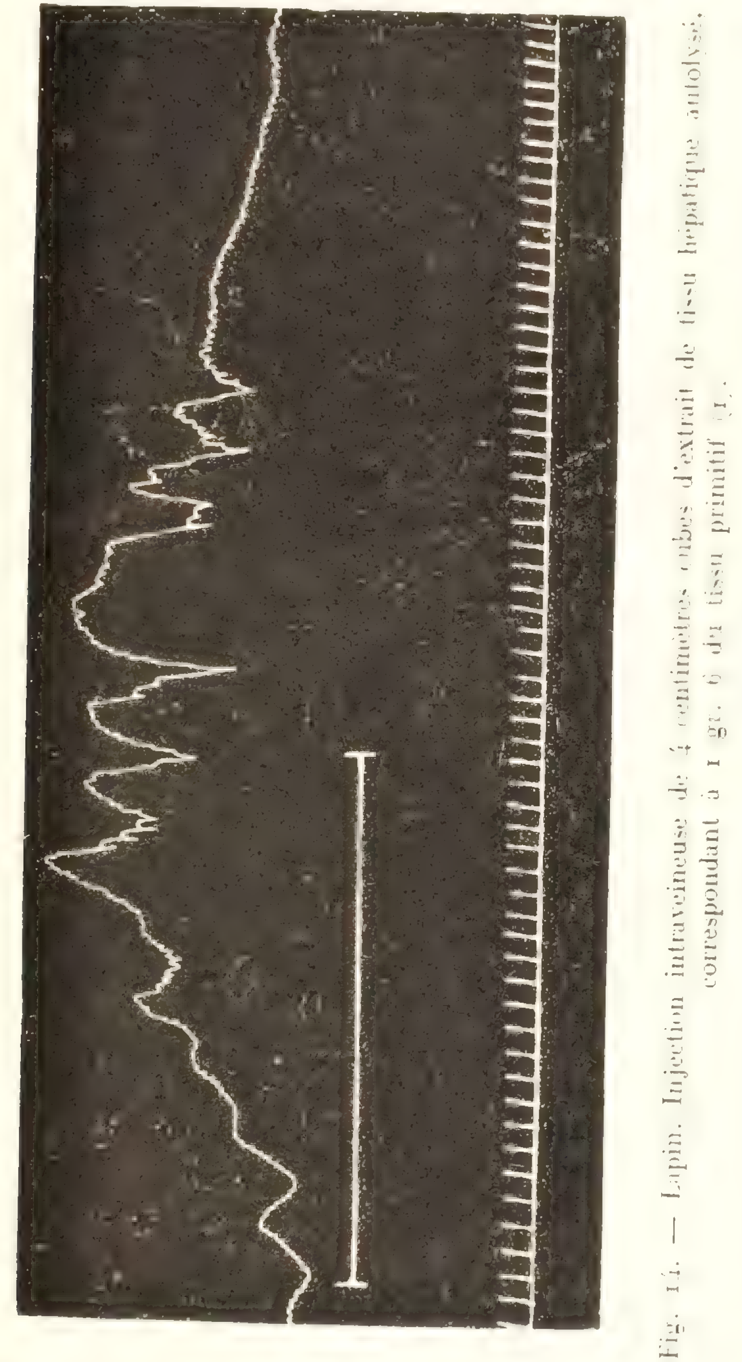


Fig. 14. — Lapin. Injection intraveineuse de 4 centimètres cubes d'extrait de tissu hépatique autolysé, correspondant à 1 gr. 6 du tissu primitif (1).

influence. Ceux du foie, comme ceux du poumon, exercent sur la pression une action très marquée.

La figure 14 montre les variations de la pression observées chez un

(1) Dans ce tracé, la ligne supérieure est fournie par un manomètre inscripteur mis en rapport avec une artère. Le trait horizontal sous-jacent indique la durée de l'injection. La ligne inférieure donne le temps compté en secondes.

Lapin ayant reçu par kilogramme de son poids l'extrait de 1 gr. 6 de tissu hépatique, abandonné pendant 8 jours à l'autolyse. La pression s'est élevée de 114 à 173 millimètres, c'est-à-dire de 59 millimètres, et n'est revenue à la normale qu'au bout de 70 secondes.

En précipitant l'autolysat par l'alcool on constate que la substance active est soluble dans ce liquide et traverse la membrane du dialyseur. Le liquide dialysé agit même plus énergiquement que l'extrait total ; l'élévation de la pression est plus marquée et plus durable et le tracé indique deux phénomènes, un ralentissement des battements cardiaques et un renforcement des oscillations systodiastoliques, qui semblent traduire une participation du pneumogastrique.

Les produits autolytiques exercent une action assez curieuse sur les sécrétions : ils provoquent une production de salive tellement abondante que ce liquide s'écoule en grande quantité en dehors de la bouche. Le même phénomène s'observe d'ailleurs avec les décoctions de foie ou avec les produits d'hydrolyse. Au contraire la sécrétion rénale est diminuée ; dans une expérience j'ai recueilli comparativement les urines de deux Lapins qui reçurent, à 4 jours d'intervalle, le premier 60 et 80 centimètres cubes d'eau salée isotonique, le second 60 et 80 centimètres cubes d'eau salée contenant l'extrait de 10 à 13 grammes d'un foie conservé pendant 8 jours à l'étuve. Le premier émit en 6 jours 896 centimètres cubes d'urine, soit une moyenne quotidienne de 149 ; le second émit 229 centimètres cubes, soit 38 centimètres cubes par jour. La quantité d'urée était de 1,88 en moyenne par jour chez l'animal témoin, ce qui fait 12,6 par litre, avec des variations légères d'un échantillon à l'autre : 7 à 14. L'animal qui recevait le tissu autolysé, excréta par jour une moyenne de 0 gr. 72 d'urée, ce qui fait 18 gr. 9 0/00, avec des variations très grandes, la proportion pouvant tomber à 4 0/00, ou s'élever à 48 et même 70. L'extrait autolytique du foie produit donc des modifications curieuses dans l'élimination de l'urine et de l'urée. L'oligurie, qu'on n'observe pas après les injections d'extraits autolytiques du rein, explique peut-être la diminution de la sécrétion urinaire au cours de certaines affections hépatiques et la rétention aqueuse qui en est la conséquence.

Produits hydrolytiques du foie. — Il m'a semblé intéressant de compléter l'étude de l'action exercée par les produits autolytiques du foie, en recherchant les effets que peuvent déterminer les extraits obtenus par hydrolyse.

J'ai pratiqué deux séries de recherches ; dans l'une l'hydrolyse a été obtenue par l'acide sulfurique, dans l'autre par la baryte.

Avec 2 0/0 d'acide, on obtient des liquides toxiques, riches en peptones ; en augmentant la proportion d'acide, les peptones sont attaquées et diminuent. Si on emploie une dilution à 15 0/0, il ne reste plus que des produits abiurétiques. La dose mortelle qui était primitivement de 5 centimètres cubes par kilogramme contenant 0 gr. 945 de matières

solides, monte à 58 centimètres cubes, donnant 7 gr. 512 de résidu sec ; en même temps les effets se modifient : les extraits riches en peptones sont, comme on pouvait s'y attendre, fortement hypotenseurs ; les extraits abiurétiques n'agissent pas sur la pression.

L'hydrolyse par la baryte donne des résultats plus intéressants. Après qu'on les a débarrassés des peptones, on peut en extraire des produits qui agissent à la fois sur le sympathique pour amener une vaso-constriction et sur le pneumogastrique pour déterminer un abaissement de pression, dont l'effet l'emporte sur l'action hypertensive de la constriction vasculaire. On arrive encore à extraire un produit qui a la propriété d'agir sur le cœur sans exercer d'action hypotensive : il détermine une bradycardie d'origine sinusale comme on peut le constater par l'électrocardiographie. Le nombre des battements peut tomber chez le Lapin de 200 à 50 et même 40 à la minute ; dans un cas il n'était que de 28. En même temps l'amplitude des systoles monte de 2 ou 3 millimètres à 15 et 20. Les effets sont analogues chez le Chien.

Une question se pose, qui reparaît chaque fois qu'on étudie les substances cardio-vasculaires contenues dans les tissus et les organes. Il faut se demander, en effet, si, dans les conditions normales ou pathologiques, les produits, dont l'expérimentation démontre l'activité, passent dans la circulation et s'ils vont actionner le cœur et les vaisseaux. Les résultats obtenus avec les extraits de tissus autolysés tendent à faire donner une réponse affirmative ; il est bien évident que la désassimilation libère constamment des substances analogues à celles qui se dégagent au cours de l'autolyse ; mais la quantité qui se déverse dans le sang doit être minime, et on est en droit d'émettre des doutes sur leur influence. C'est l'objection qui renaît chaque fois qu'on apporte des résultats relatifs aux sécrétions internes. Il est possible, d'ailleurs, que les divers états pathologiques libèrent une plus grande quantité de produits autolytiques dont l'intervention expliquerait certains troubles morbides. Il serait encore intéressant de déterminer quelle influence les altérations du foie exercent sur la formation et l'exode des substances cardio-vasculaires.

Ce qui semble établir que des substances agissant sur le cœur sont constamment élaborées par le foie, c'est que divers savants en ont démontré l'existence soit en injectant des liquides de perfusion (1), soit en utilisant des extraits hépatiques (2). Ceux-ci renferment une substance hypotensive, bien mise en évidence par Harrower, Mc Callum, Mc Donald et Burnett (3). D'après Stoland Smooth (4), les sels de

(1) L. Ascher. Ueber die chemische Regulierung des Herzeschlogs durch die Leber. *Archiv f. gesammte Phys.*, 1925, t. CCIX, p. 605.

(2) E. James, N. B. Laughton and Bruce Macallum. Studies on the control of blood pressure with hepatic extract. *Amer. Journ. of Physiology*, 1926, LXXV, p. 592.

(3) W. J. Mc Donald and J. C. Burnett. The effect of liver extracts on blood pressure. *Boston med. Surg. Journal*, 1926, t. CXCIV, pp. 381-388.

(4) O. Stoland Smooth. Muscle reaction to guanidine and liver extract. *Am. J. Physiol.*, 1926, t. LXXVI, pp. 213-214.

guanidine amènent une augmentation soutenue de la pression artérielle, qui diminue sous l'influence des extraits hépatiques. Ceux ci font disparaître les contractures toniques qu'on observe sur l'utérus et le du carbonate de guanidine. L'effet des extraits hépatiques est annihilé par les extraits pituitaires.

L'effet des extraits hépatiques est annihilé par les extraits pituitaires.

L'étude des produits autolytiques et de leur action sur l'organisme est à peine ébauchée ; nous ne savons pas exactement qu'elle est leur importance en l'état physiologique, et nous ne faisons qu'entrevoir leur intervention dans les états morbides. Mais déjà des problèmes sont soulevés, dont il sera intéressant de poursuivre la solution. Bien des troubles cardiaques observés au cours des affections hépatiques sont mis sur le compte des actions réflexes : les variations de la pression artérielle, l'accélération ou le ralentissement des battements du cœur sont généralement attribués à des excitations du sympathique ou du pneumogastrique. On peut se demander s'ils ne relèvent pas de l'action des produits autolytiques agissant directement ou indirectement par l'intermédiaire du système nerveux. La question est d'autant plus intéressante qu'elle se pose pour la plupart des organes. Il est actuellement impossible de la résoudre ; mais c'est déjà beaucoup d'avoir pu établir les termes du problème.

XXI

RÉGÉNÉRATION DU FOIE

Extirpation partielle et régénération du foie. — Si le foie est indispensable au maintien de la vie, son parenchyme est tellement développé qu'on peut, sans trop d'inconvénient, en réséquer une assez forte proportion. De même qu'on supporte l'extirpation d'un rein ou d'un poumon, on résiste à la suppression de la moitié du foie. Cor, Ponfick furent les premiers à montrer que les Mammifères, Chiens et Lapins, survivent, alors qu'on a réséqué la moitié et même les deux tiers de la glande hépatique. A la suite de l'opération se produit une congestion intense de l'organe. Dès la trentième heure, l'examen histologique révèle une caryocinèse diffuse. La régénération se fait rapidement. Après 5 jours une partie du foie est reproduite et, au bout de 6 semaines, la réparation est complète. Chez quelques animaux l'organe s'hypertrophie et devient plus volumineux qu'avant l'opération.

L'étude du processus histologique qui assure la reproduction du foie a été poursuivie par de nombreux savants (1). Opérant sur des Lapins, Carnot extirpe de 15 à 30 grammes de tissu hépatique. De 10 à 30 jours après l'opération, il trouve que la glande a repris, à peu de chose près, son poids normal. Il s'est produit, non pas une régénération des lobes extirpés, mais une hyperplasie diffuse. La glande est gonflée et de consistance un peu molle. L'examen histologique montre une intense prolifération cellulaire.

Les recherches de Massenti, confirmant et complétant celles de Carnot, ont établi que la régénération du foie est assez limitée : elle est entravée par le tissu cicatriciel qui ne tarde pas à se développer. Si la glande retrouve et dépasse même le volume normal, c'est à cause d'une hyperplasie des parties saines. Celle-ci semble due à une division caryocinétique des cellules ; dans les parties en régénération on observe une division directe. Des travées cellulaires se développent aux dépens des cellules hépatiques, en même temps que se produisent des néo-canalicules biliaires.

Nous devons à Craciun (2), une excellente étude du processus réparateur. Opérant sur des Lapins, il extirpe le quart ou le tiers du foie et sacrifie les animaux de 4 à 28 jours après l'opération. Au quatrième jour, il constate le développement de canalicules biliaires ramifiés, une prolifération des cellules de Kupffer, l'apparition de cellules géantes multinucléées renfermant un pigment brun (lipofuchsine). Au neuvième jour, on voit des plasmodes énormes, munies de prolongements ; aucun de ces éléments de néoformation ne contient de glycogène. C'est au seizième jour qu'apparaissent les cellules hépatiques qui prolifèrent abondamment et, contrairement aux autres éléments, renferment des masses de glycogène. On peut conclure que la glycogénie n'est pas en rapport avec la régénération : elle est liée au fonctionnement de la cellule hépatique.

L'expérimentation a permis encore d'étudier la réparation des lésions hépatiques. Si on injecte en un point du phénol, de manière à produire un foyer de nécrose aseptique, on observe une prolifération locale aboutissant parfois à de l'hyperplasie. C'est d'ailleurs un phénomène banal : comme l'a montré Gouget, toute altération hépatique entraîne des proliférations intenses, rapides et étendues.

Dans les opérations expérimentales, les traumatismes sont localisés. Dans les blessures par armes à feu, des délabrements sont plus profonds, ayant souvent des conséquences fatales. Okinczyc et Nanta ont insisté sur la gravité des plaies du foie. Le malade est atteint de choc : sa température monte à 40° et 41°, alors même qu'aucune infection

(1) On trouvera la bibliographie dans le travail de G. MASSENTI, Sulla rigenerazione del fegato. *Archivio di Science biologiche*, Napoli, 1924, t. VI, pp. 571-591.

(2) E. C. CRACIUN, La glycogénie au cours de la régénération hépatique. *Société de Biologie*, 1929, t. CI, p. 208.

ne se développe. La prostration est absolue et le tableau clinique est souvent complété par des vomissements de sang noir. Même quand on intervient, la mortalité est très élevée. Sur 13 blessés opérés peu de temps après le traumatisme, 9 succombèrent.

L'examen histologique montre des altérations cellulaires s'étendant en profondeur sur 6 ou 8 centimètres. Le tissu est infiltré de sang ; les cellules sont dissociées et détruites ; les noyaux irréguliers et pycnotiques ; le protoplasme est atteint de dégénérescence trouble, de nécrose de coagulation, de nécrose acidophile. Ces lésions sont surtout marquées près du point traumatisé. Mais, même à 4 et 5 centimètres de la plaie, on trouve des cellules claires dont le rôle fonctionnel est aboli. En entravant le fonctionnement de la glande et en libérant une forte quantité de produits cellulaires, les altérations hépatiques expliquent la gravité de l'état général et le mécanisme de la mort.

Ces faits complètent ce que nous apprend l'expérimentation. Ils sont heureusement exceptionnels. Ce qu'on observe le plus souvent, ce sont des lésions localisées, n'empêchant pas les régénérations cellulaires. Il s'en produit d'ailleurs en dehors des traumatismes. Si, comme l'a fait Ehrhardt, on lie une branche de la veine porte, on détermine une atrophie du lobe correspondant ; mais le reste de la glande s'hypertrophie. Il y a formation de cylindres cellulaires rappelant les cylindres de la vie embryonnaire et aboutissant à la production de groupements nodulaires nouveaux.

Ces faits expérimentaux sont d'autant plus intéressants qu'ils cadrent parfaitement avec les observations cliniques.

Hanot a eu le mérite d'insister sur les proliférations cellulaires qui se produisent dans tous les cas de processus destructifs, compensant et au delà la perte du tissu hépatique ; il en montra le développement dans le kyste hydatique, la tuberculose du foie, le paludisme et même le cancer. Il en révéla la présence dans la cirrhose atrophique et il insista sur l'importance des néoformations compensatrices dans la cirrhose hypertrophique alcoolique. Il arriva ainsi à cette conclusion, complètement vérifiée par les faits : le pronostic dépend, non pas du parenchyme qui a disparu, mais du parenchyme qui reste.

Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, on trouve beaucoup de cellules en caryocinèse et on observe des néo-canalicules biliaires qui sont considérés par certains histologistes comme pouvant donner naissance à des cellules hépatiques.

L'étude histologique doit être complétée, autant que possible, par la recherche des troubles fonctionnels consécutifs aux lésions traumatiques du foie.

Lujkanow a constaté que la résection partielle de la glande ne provoque que peu de troubles. Pendant les deux ou trois premières heures qui suivent l'opération, la sécrétion biliaire est fortement diminuée, puis elle reprend ses caractères normaux. D'après Meister, l'azote urinaire diminue en même temps que s'abaisse le rapport de l'azote uréique

à l'azote total. Il y a simultanément augmentation des matières extractives et du rapport de l'azote des matières extractives à l'azote total.

Quand l'extirpation est étendue, la mort survient dans un temps qui varie de 8 à 14 heures ; mais d'après Massius, la survie peut être de quelques jours quand on injecte aux animaux de l'extrait glycériné ou de l'extrait aqueux de tissu hépatique.

Si la résection partielle du foie, quand elle ne dépasse pas 70 à 75 o/o de la totalité de la glande, est bien supportée et n'entraîne pas d'insuffisance, c'est que la régénération est rapide. Quand on opère sur des Chiens auxquels on a pratiqué au préalable une fistule d'Eck, la réparation est ralentie et quelquefois ne peut se produire. Sur des animaux ainsi préparés, Mann et Magath extirpent les lobes droit et gauche, représentant 70 o/o de la glande et ne laissent que les lobes médians. Ils provoquent ainsi une insuffisance hépatique incomplète, mais durable. Les animaux maigrissent et s'affaiblissent ; ils n'ont plus d'appétit ; la glycémie diminue ; l'acide urique augmente dans les urines. A la longue les accidents rétrocèdent parce qu'une certaine régénération finit par se produire.

L'extirpation partielle du foie modifie encore le sérum et lui confère des propriétés globulicides (Massius). Ce résultat cadre avec les observations cliniques. Maragliano a constaté que, dans les maladies du foie, dans l'hépatite interstitielle par exemple, le sérum sanguin devient capable de détruire énergiquement les globules rouges.

Les recherches de Carnot ont mis en évidence une propriété extrêmement importante du sérum. Si on injecte à des animaux neufs 6 à 20 centimètres cubes du sérum prélevé sur des animaux qui ont subi la résection partielle du foie, on observe une hyperplasie diffuse de la glande hépatique. Le sérum acquiert ainsi des propriétés cytopoiétiques extrêmement marquées. Poursuivant l'étude de la question, Carnot a constaté que les extraits aqueux du foie en régénération produisent le même effet. On peut d'ailleurs obtenir un résultat analogue en injectant la poudre desséchée de foie provenant de fœtus de Porc ou de Veau. Les organes en croissance ou en régénération stimulent les proliférations cellulaires. Celles-ci se traduisent par une hyperplasie diffuse. Les cellules se multiplient et deviennent parfois si nombreuses qu'elles sont comprimées et tassées ; elles renferment deux et même trois noyaux, mais c'est une reproduction par division directe ; les figures caryocinétiques sont exceptionnelles.

XXII

EXTIRPATION TOTALE DU FOIE

Pour étudier la physiologie d'un organe, il est une méthode qui fournit de précieux renseignements et qui, depuis Galien, est fréquemment utilisée : c'est l'extirpation complète. Par ce procédé, Galien établit que l'urine est sécrétée par les reins et non pas, comme on l'avait cru avant lui, par la vessie. Il était donc indiqué de rechercher ce que deviennent les animaux auxquels on enlève le foie. Pendant longtemps, l'expérience ne put être réalisée sur les Mammifères, parce que la ligature préalable de la veine porte, indispensable à l'exécution de l'opération, suffisait à entraîner une mort rapide.

On a commencé par opérer sur les Batraciens, dont le système porte hépatique est, on se le rappelle, largement anastomosé avec le système porte rénal et avec la veine abdominale. L'extirpation du foie n'entraîne pas la mort immédiate. Mais la survie a été diversement appréciée : tandis que Moleschott l'évalue à 2 ou 3 semaines, la plupart des physiologistes, avec J. Muller et Kunde, soutiennent qu'elle ne dépasse pas 3 ou 4 jours.

Les nombreuses expériences que j'ai faites ont établi que, si les Grenouilles opérées sont placées dans de l'eau stagnante, elles succombent rapidement, en 3 ou 4 jours environ : dans l'eau courante, elles survivent 15 ou 16 jours et parfois même 20. L'eau courante agit en favorisant la respiration cutanée et en entravant l'auto-intoxication. Le foie étant supprimé, les poisons doivent être rejetés en excès par l'urine et par les glandes cutanées. Chez l'animal qui est placé dans de l'eau stagnante, la résorption de ces produits se fait constamment et vient hâter la terminaison fatale.

Cette survie assez longue a permis de faire des recherches sur la sécrétion biliaire, la glycogénie et la glycosurie, sur la production de l'urée, sur les transformations des substances toxiques et sur le rôle du foie dans la coagulation du sang et dans le métabolisme de l'eau : l'hépatectomie est suivie d'une diminution de la masse sanguine (Kunde) et d'une infiltration aqueuse, souvent énorme, au moins quand on a opéré sur des Grenouilles d'hiver.

Dans certains cas, les Grenouilles, privées de leur foie, sont prises de crises convulsives (Doyon et Cl. Gautier), qui sont dues à la suppression de la fonction glycogénique. D'ailleurs, quand on injecte de l'insuline à des Grenouilles normales, des convulsions éclatent comme

chez le Lapin, d'autant plus précoces que la température ambiante est plus élevée : après 18 heures à 30°, après 4 à 6 jours à 10°-15° (A. Schwartz et Bricka).

Parmi les renseignements intéressants qu'a fournis l'étude de l'hépatectomie chez la Grenouille, nous signalerons ceux relatifs au fonctionnement des muscles : la fatigue provoquée par les excitations artificielles est beaucoup plus précoce que chez les animaux normaux, ce qui semble en rapport avec une plus rapide et plus grande formation d'acide lactique. Extirpés du corps, les muscles perdent plus rapidement le pouvoir de former de l'acide hexose-diphosphorique (G. Embden et Ferguson).

Les troubles que l'extirpation du foie produit dans les divers tissus et spécialement dans le tissu musculaire, expliquent la diminution de la dépense en oxygène. Si l'on injecte à une Grenouille saine de l'adrénaline, la consommation d'oxygène augmente notablement : chez les animaux hépatectomisés, l'augmentation est fort légère (Cori et Buchwald).

Comme chez les Batraciens, l'extirpation du foie est rendue possible chez les Oiseaux, grâce aux anastomoses, qui permettent au sang de la veine porte, préalablement liée, de passer dans la veine cave. La survie est relativement longue : 9 à 12 heures, parfois même 20 heures. On a pu ainsi, comme nous l'avons indiqué, faire des observations intéressantes sur l'évolution des matières azotées, la formation de l'acide urique et la production des pigments biliaires.

Si les Oiseaux succombent bien plus rapidement que les Batraciens, c'est évidemment en raison de l'intensité de leurs échanges nutritifs.

Lorsque l'opération de la fistule porto cave fut entrée dans la pratique courante des laboratoires de physiologie, on reprit l'étude des effets produits par l'extirpation du foie. L'opération préliminaire empêche l'accumulation du sang dans le système porte et met l'animal à peu près dans la même situation que les Oiseaux. Les expériences de Pavlov et ses collaborateurs, de Salaskin et Zaleski, celles fort intéressantes de A. Perroncito (1) donnèrent des survies de 3 à 6 heures et même 8 heures.

Mann et Magath (2) ont perfectionné le procédé opératoire. Ils pratiquent une fistule porto-cave ; mais au lieu de fermer la veine porte, ils jettent une ligature sur la veine cave, en avant des veines hépatiques. La totalité du sang de la veine cave et la plus grande partie du sang de la veine porte passent par les collatérales dont les principales sont les azygos et les mammaires internes. Quand l'animal est remis de

(1) A. Perroncito. Sulla estirpaziona del fegato. *La Riforma Medica*, 1920, t. XXXVI, n° 37.

(2) F. C. Mann and Th. B. Magath. Studies on the physiologie of the Liver. *Arch. of int. Med.*, 15 février 1923, t. XXXI, p. 797. — F. C. Mann. Modified physiologic processes following total removal of the liver. *The Journal of American med. Association*, 7 novembre 1925, p. 1472.

l'opération et que la circulation nouvelle est bien établie, on peut extirper facilement le foie dans sa totalité, sans être forcé d'en laisser la portion qui adhère intimement à la veine cave. L'opération se trouve ainsi mieux réglée. Mais la survie est sensiblement la même, de 2 à 11 heures.

Les recherches de Mann et Magath ont eu un retentissement considérable et ont conduit à des résultats fort intéressants. Mais la méthode opératoire est loin d'être parfaite. L'opération préliminaire a des inconvénients et la ligature de la veine cave inférieure entraîne des modifications circulatoires qui ne sont pas sans importance. On a donc proposé d'autres procédés. Bouckaert, Kepinov et Petit-Dutaillis anastomosent, au moyen d'une canule de Payr, la veine porte et la veine rénale, puis ils résèquent le foie. Fiessinger, Palmer et Lançon opèrent aussi en un temps, mais ils font une anastomose porto-cave. La veine cave restant perméable et la circulation dans le pancréas n'étant pas troublée, cette glande peut déverser normalement ses produits, ce qui explique probablement la chute rapide du glucose sanguin. Or, nous avons vu que l'hypoglycémie est la véritable cause des troubles consécutifs à l'ablation du foie.

Ces troubles ont été fort bien décrits par Mann et Magath. Quand l'animal sort du sommeil anesthésique, l'anesthésie ayant été pratiquée à l'éther, l'état général paraît assez bon. L'animal se relève et boit, fait quelques pas, manifeste une certaine vivacité. Puis des accidents éclatent qui se terminent rapidement par la mort. C'est d'abord une sorte de fatigue musculaire, l'animal titube, il se couche, inerte et somnolent. A cette première période de coma placide succède une période d'hyperexcitabilité musculaire. Un bruit un peu intense, un choc sur la table où repose le sujet, provoquent une secousse brusque. Puis surviennent des tressaillements musculaires spontanés, parfois des convulsions. Les mouvements respiratoires sont accélérés pendant toute la période post-opératoire ; à la fin ils sont assez souvent ralentis et irréguliers et prennent parfois un type périodique plus ou moins semblable à celui de Cheyne-Stokes. Les mouvements du cœur, d'abord augmentés de fréquence, reviennent bientôt à un chiffre voisin de la normale ; ils continuent encore, assez longtemps, après l'arrêt de la respiration. La température, abaissée d'après A. Perroncito, reste normale, d'après Mann et Magath, jusqu'à la période comateuse. La sécrétion urinaire est le plus souvent diminuée.

Par quel mécanisme l'extirpation du foie amène-t-elle la mort, en provoquant ce tableau symptomatique assez spécial ?

Pavlov invoquait l'accumulation du carbamate d'ammonium. Salaskin et Zaleski pensent qu'il se produit une intoxication acide.

Les analyses des urines démontrent, en effet, un trouble profond dans l'élaboration de la matière azotée. Voici, par exemple, les chiffres trouvés par Perroncito dans une de ses expériences. Le Chien, qui pesait 11 kilogrammes, avait survécu 6 heures 40 minutes. Il avait émis 98 centimètres cubes d'urine qui contenaient :

	Grammes	Rapport p. 100 N total
N total	0,3523	»
» uréique	0,2743	77,82
» ammoniacal.	0,0291	8,25
» de la créatinine	0,0121	3,43
» de l'acide urique	0,0135	3,84
» des acides aminés. . . .	0,0053	1,52
		94,86

Acidité totale : NaOH N/10 = 9 cm³ 54.

Dans les analyses des autres expérimentateurs, la proportion d'azote ammoniacal a été plus élevée ; elle peut atteindre 50 o/o d'après Mann et Magath.

L'urée diminue dans le sang : Perroncito en a trouvé 0 gr. 028 et 0,017. Ce résultat s'explique facilement, car les expériences de Mann et de ses collaborateurs tendent à faire admettre que le foie est le principal formateur de l'urée. Chez les animaux privés de foie et de rein l'urée se maintient au taux normal, elle baisse à la fin, car il en passe dans les vomissements ; si les reins sont restés en place, l'urine entraîne l'urée et, comme il ne s'en reproduit plus, la proportion diminue rapidement. En même temps les acides aminés, que le foie ne transforme plus en urée, augmentent dans le sang. Il en est de même de l'acide urique, dont la proportion atteint 0,054 et 0,067 o/oo. Ces chiffres sont d'autant plus intéressants que l'acide urique n'est rejeté qu'à l'état de trace dans l'urine du Chien normal et parfois fait complètement défaut. Le résultat concorde avec ce que faisaient prévoir les recherches sur les ferments uricolytiques du foie.

L'azote résiduel et les acides aminés sont augmentés, mais dans une faible proportion.

Contrairement à ce qu'on avait pu supposer, on ne constate pas d'acidose. Perroncito n'a trouvé dans l'urine ni acétone, ni acide β-hydrooxybutyrique. D'après Mann et Magath, le *p*H reste normal. D'après Soula, il est diminué : il y aurait une acidose non gazeuse plus ou moins compensée.

De nombreux travaux ayant établi le rôle capital du foie dans la coagulabilité du sang, on est un peu surpris d'apprendre que l'extirpation de la glande reste, à ce point de vue, sans influence. Fiessinger pense que ce résultat paradoxal s'explique par la quantité suffisante de fibrine qui préexistait à l'opération.

Les recherches de Mann et de ses collaborateurs tendaient à faire admettre que le foie ne fait que rejeter le pigment biliaire. Nous avons discuté cette question en traitant de la bilirubine (pp. 81-91) et nous avons montré qu'on ne pouvait accepter la conclusion de ces savants. Ils ont d'ailleurs reconnu le bien-fondé des objections qu'on leur a faites. Mais ce qu'il y a de plus intéressant dans leurs expériences, c'est qu'elles nous donnent l'explication des troubles que produit l'hépatectomie. Les

accidents que détermine cette opération et la mort qui en est la conséquence doivent être attribués à la suppression du grand réservoir de glycogène et à la diminution progressive du glucose contenu dans le sang. Les accidents éclatent quand la proportion de sucre est entre 0,6 et 0,4 0/00, et, quand elle est tombée à 0,3, la mort survient. Les dosages faits sur des échantillons de muscles prélevés pendant l'opération et aussitôt après la mort, indiquent une diminution du glycogène de 50 0/0.

Ce qui confirme le rapport entre l'abaissement de la glycémie et le développement des accidents, c'est que ceux-ci rétrocèdent si on injecte du glucose dans les veines ; si on introduit de 0,25 à 0,50 de glucose par kilogramme, l'animal se redresse et, en moins d'une minute, a repris un aspect normal. La pression remonte ; le cœur se régularise ; la respiration reprend un rythme régulier ; le quotient respiratoire se relève. Tant que le cœur n'a pas cessé de battre, on peut ranimer le Chien. Mais l'effet n'est pas durable. Les accidents reparaissent après un temps variable pour se dissiper sous l'influence d'une nouvelle introduction de glucose. Cependant l'effet thérapeutique du glucose s'épuise à la longue et l'animal finit par succomber. Mais la survie atteint 19 et 20 heures, alors que les animaux non traités meurent en moyenne au bout de 6 ou 7 heures.

Les autres substances essayées, y compris les divers sucres, ne produisent pas les mêmes effets. Les injections de lévulose prolongent la vie, à la condition de les répéter fréquemment. Encore est-il que l'animal ne se remet pas aussi bien qu'après les injections de glucose.

Ces résultats permettent de conclure que la suppression du foie équivaut à la suppression du grand réservoir des glucides. La transformation du glycogène contenu dans les muscles est trop lente pour subvenir aux besoins de l'organisme. Aussi quand le taux du sucre a suffisamment baissé, des accidents éclatent. Le fonctionnement du système nerveux, particulièrement sensible à la baisse glucémique, peut se rétablir quand on injecte du glucose dans les veines jusqu'au moment où une auto-intoxication, développée en dehors des troubles glycogéniques, vient mettre un terme définitif à la survie.

Le pancréas étant le collaborateur du foie, il était intéressant de rechercher ce que ferait l'extirpation du foie sur des animaux dépancréatés. Si on enlève simultanément les deux glandes, les effets sont analogues à ceux que produit la simple ablation du foie. Si on enlève le foie 24 ou 48 heures après le pancréas, la glycémie, de deux à quatre fois supérieure à la normale, tombe plus rapidement et les accidents se manifestent plus vite, alors que la quantité de sucre contenu dans le sang est encore assez élevée ; les injections de glucose produisent moins d'effet et la mort survient plus rapidement.

Si l'intervalle entre les deux opérations est de 48 à 96 heures, la glycémie quadruplée ou quintuplée, subit une chute rapide et, moins de 2 heures après l'opération, alors que le taux du glucose est égal ou

même supérieur à la normale, les accidents éclatent que les injections de sucre améliorent à peine. Au delà de 96 heures, l'observation devient impossible, car les animaux tombent dans le coma dès la fin de l'opération.

Ces divers résultats mettent en évidence le rôle du foie dans le développement du diabète pancréatique et démontrent l'importance des sécrétions internes du pancréas dans l'utilisation du sucre par les tissus.

Dans quelques expériences, on étudia l'influence de l'insuline, qui produisit une chute glucémique beaucoup plus rapide que l'hépatectomie. L'abaissement du taux du sucre succède à l'injection de l'insuline, après comme avant l'ablation du foie. Ce résultat est intéressant : puisque l'injection d'insuline chez l'animal dépancréaté a pour résultat d'augmenter le glycogène du foie, il faut admettre que l'insuline provoque une forte consommation de sucre par les tissus en dehors de toute influence hépatique.

Avant les remarquables travaux qui ont permis d'étudier les effets de l'ablation totale du foie, on avait essayé de supprimer fonctionnellement cette glande, par l'emploi des substances toxiques. On a eu recours, le plus souvent, au phosphore, mais on a pu utiliser dans le même but le chloroforme.

Les résultats ne sont pas semblables, les cellules profondément lésées, continuant à fonctionner : elles fonctionnent mal, mais elles fonctionnent : aussi n'observe-t-on pas les mêmes troubles ; l'hypoglycémie si remarquable après l'extirpation du foie fait défaut ou est peu marquée. On constate seulement une augmentation de l'acide urique et des acides aminés, et un abaissement de l'urée.

Quand on injecte dans les voies biliaires une dilution d'acide acétique, on provoque une nécrose massive des cellules hépatiques. Le phénomène le plus caractéristique est une diminution énorme de la température : après l'extirpation du foie, l'hypothermie est nulle ou peu marquée.

Ainsi sont mises en évidence des différences fort curieuses entre les effets produits par l'ablation du foie et ceux consécutifs aux lésions, même étendues des cellules.

Mais on ne doit pas trop s'étonner de ces discordances. Les résultats sont les mêmes quand on étudie le rein. Les troubles consécutifs à l'extirpation de ces deux glandes ne sont pas du tout semblables à ceux qu'on observe quand leur parenchyme est lésé.

XXIII

SYNERGIES FONCTIONNELLES ET SYMPATHIES MORBIDES

La multiplicité et l'importance des fonctions dévolues au foie expliquent le volume considérable de cet organe, son développement précoce chez l'embryon, l'activité de sa circulation sanguine. Par un trait de génie, Galien avait saisi le rôle primordial que le foie remplit dans l'organisme : il avait compris que les substances alimentaires, introduites dans l'intestin, ne pouvaient être utilisées qu'après avoir subi dans le foie une transformation ou, comme on disait alors, une coction ultime. Cette conception, conservée comme un dogme par le Moyen Age, fut violemment attaquée à la Renaissance. L'École anatomique s'inscrivit en faux contre l'idée ancienne et, se limitant aux observations faites sur le cadavre, prétendit restreindre le rôle de la glande à la seule sécrétion de la bile, « un liquide de nulle utilité ». Et, comme à cette époque, les médecins avaient des lettres, Bartholin écrivit une petite pièce qu'il intitula *Les funérailles du foie* et qui se terminait par l'épitaphe de cette glande.

Ce fut seulement au milieu du XIX[e] siècle que fut fait appel de cette sentence inique. En 1857, Claude Bernard découvrait la matière glycogène et montrait que le foie est un véritable grenier où les glucides sont mis en réserve sous une forme colloïdale. Ainsi à côté de la fonction externe, la sécrétion biliaire, il fallait décrire une fonction interne, la fonction glycogénique. Mais une idée allait surgir qui risqua d'arrêter le progrès. Pour mieux souligner l'importance de la fonction nouvelle, quelques savants pensèrent que le foie est formé par la fusion et l'intrication de deux glandes distinctes : il serait l'homologue du pancréas et de la rate. La glande biliaire correspondrait à la glande pancréatique, pourvue comme elle d'un conduit excréteur ; la glande glycogénique, serait une glande close, analogue à la rate.

Cependant les travaux de Claude Bernard et de nombreux physiologistes français et étrangers démontrèrent, peu à peu, que le foie arrête les diverses substances que charrie la veine porte et leur fait subir d'importantes transformations chimiques. On décrivit ainsi toute une série de fonctions hépatiques. Mais on n'établit aucun lien entre elles et on continua à considérer le glycogène comme une simple réserve glucidique.

Dès mes premières recherches, qui mettaient en évidence l'action du foie sur les poisons, j'ai soutenu qu'un lien étroit unit cette fonction nouvelle à la fonction glycogénique. Peu à peu il fut établi que la plupart des fonctions dévolues au foie ne peuvent s'accomplir d'une façon normale que si la glycogénie est intacte. Alors, par un curieux revirement des conceptions scientifiques, le rôle du glycogène dans la régulation de la glycémie perdit progressivement de son importance. Les travaux de Rathery et Bierry démontraient, en effet, que le sang contient souvent une quantité de sucre égale et même supérieure à la normale, alors que le glycogène hépatique est considérablement diminué et a même presque complètement disparu. Il existe donc une deuxième réserve de glucose : c'est le sucre protéidique, que l'organisme utilise quand la teneur en glycogène est devenue insuffisante.

Nous avons indiqué, à propos de chacune des fonctions du foie, le rôle du glycogène. Il est intéressant de le rappeler pour en mieux démontrer l'importance.

Le glycogène intervient déjà dans le métabolisme des glucides ; il fournit à l'organisme le glucose nécessaire à ses diverses manifestations énergétiques et, si du glucose provient d'une autre origine, il lui fait subir une modification qui le rend utilisable : il transforme, sous l'influence de l'insuline, le glucose végétal qui est un oxyde d'amylène en glucose animal qui est un oxyde de butylène.

Le glycogène permet ou du moins favorise l'utilisation de certains hexoses, en tête desquels le galactose. Il donne naissance à l'acide citrique qui se trouve dans le sang à l'état de citrate de calcium, passe dans le lait et s'élimine par l'urine. Le glycogène s'unit à un grand nombre de substances toxiques avec lesquelles il forme des composés glycuroniques inoffensifs, facilement éliminés par le rein.

Toute l'histoire du métabolisme des lipides et des protides est dominée par la fonction glycogénique du foie.

Le glycogène fournit le glycérol indispensable à la formation intrahépatique des graisses neutres aux dépens des acides gras provenant de l'alimentation et apportés par la veine porte. Il intervient également dans la transformation et la destruction des acides gras, qui, sous son influence, sont de moins en moins saturés et, partant, de plus en plus facilement oxydables.

Si l'on opère sur des souris à jeun et si on les intoxique avec du phosphore, on constate le développement d'une stéatose aiguë. Mais si, en même temps qu'on les soumet à l'intoxication phosphorée, on leur fait prendre des glucides, une grande quantité de graisse est détruite et la stéatose est évitée. Shibata, à qui nous devons cette expérience, conclut que les lipides ne peuvent être brûlées qu'au feu des glucides.

L'évolution normale des lipides aboutit à la formation de corps cétoniques ou cétogènes, acide β-hydroxybutyrique, acide acétylacétique, acétone. Ces corps ne sont que des termes de passage et, sous peine de provoquer des accidents, doivent être rapidement éliminés ou

détruits. Or il est établi, par de nombreuses recherches, que le taux des corps cétoniques s'accroît dans l'organisme, quand le taux du glycogène hépatique s'abaisse et *vice-versa*. Il en est ainsi chez les animaux à l'inanition, chez ceux atteints de diabète par injection de phlorizoside ou par pancréatectomie, chez les animaux hypophysectomisés et soumis au jeûne. Dans ces diverses conditions l'insuline fait rétrograder et disparaître l'hypercétogénèse, en permettant au foie de reconstituer sa réserve glycogénique.

Ces résultats, confirmés par des expériences de perfusion, cadrent avec les observations faites sur l'Homme. Les variations des corps cétoniques contenus dans le sang et éliminés par l'urine, au cours du jeûne, du diabète, des affections du foie ou des maladies retentissant sur cet organe, sont en rapport avec la glycogénie hépatique. L'inanition ou le régime cétogène agissent beaucoup plus rapidement en cas d'affection hépatique qu'à l'état normal. L'étude des maladies infectieuses confirme les faits précédants en révélant la fréquence de l'acétonurie quand se produisent des lésions graves du foie.

Nous avons insisté longuement sur le rôle du foie dans la transformation des matières protéiques. Il nous suffira de rappeler qu'au cours des affections hépatiques, le métabolisme se fait mal et des produits insuffisamment dégradés passent dans l'urine, acides aminés et ammoniac. Le rapport de ces troubles avec l'insuffisance glycogénique ressort de quelques recherches expérimentales. Abderhalden a constaté que l'ingestion d'acides aminés chez le Chien à jeun est suivie d'amino-acidurie. Si l'on fait ingérer en même temps des glucides, l'excrétion des amino-acides diminue. Le glycogène intervient aussi dans la formation de l'urée. C'est ce qui résulte des expériences démontrant que de l'urée prend naissance quand on oxyde un mélange d'un sel ammoniacal et de glucose.

Parmi les autres substances azotées dont le métabolisme est lié à la fonction glycogénique, on peut citer la créatine. Ce corps s'élimine par l'urine à l'état de créatinine : la transformation s'explique par une déshydratation qui s'accomplit dans le foie. Mais la présence du glycogène est indispensable. Aussi le jeûne fait-il apparaître dans l'urine de la créatine à côté de la créatinine ; l'ingestion de glucides fait disparaître la créatine, tandis que les graisses sont inefficaces. On comprend ainsi pourquoi la créatine passe dans l'urine au cours des maladies qui troublent la glycogénie hépatique, diabète grave, intoxication phosphorée, altérations profondes du foie et spécialement cancer du foie.

Les acides aminés de la série aromatique, phénylalanine et tyrosine, perdent facilement leur groupement azoté, qui formera de l'urée. Le composé ainsi amputé subit une série de transformations et donne finalement de l'acide homogentisique. Celui-ci est transformé à son tour, mais, dans certaines conditions pathologiques, il passe dans l'urine. Ainsi se trouve constitué l'état morbide, bien connu sous le nom d'alcaptonurie, qui est lié à une insuffisance de la glycogénie hépatique.

Si l'on fait ingérer de l'acide homogentisique à des gens normaux, on n'observe pas d'alcaptonurie. Mais si on les soumet en même temps à un régime cétogène, pauvre en glucides, riche en protides et en lipides, la glycogénèse diminue et l'alcaptonurie apparaît.

Le foie utilise encore le glycogène pour faire la synthèse de certains acides aminés. Prenons par exemple l'alanine ou acide amino-propionique, qui entre dans la molécule d'un grand nombre de polypeptides et d'acides aminés complexes. Le foie est capable de lui donner naissance en unissant de l'ammoniac avec de l'acide pyruvique provenant de l'acide lactique. Une expérience fort simple démontre la réalité de ces réactions. En faisant circuler dans un foie de Chien, chargé de glycogène, du sang additionné de carbonate d'ammonium, on obtient de l'alanine : cet amino-acide ne se produit pas si, par un jeûne prolongé, la quantité de glycogène a été fortement réduite.

Comme toujours on peut renverser la proposition et dire que, si les sucres peuvent former des amino-acides et des albumines en s'unissant à l'ammoniac, réciproquement les albumines peuvent abandonner de l'ammoniac dans le foie et servir à la reconstitution de la réserve glycogénique. L'alanine donne facilement, après désamination, de l'acide lactique, et celui-ci reconstitue le glucose et le glycogène.

On est moins bien renseigné sur les rapports qui peuvent exister entre la fonction glycogénique et la biligénie. Tout ce qu'on sait d'une façon certaine concerne l'urobiline, qui passe dans l'urine sous l'influence de l'inanition ou d'un régime cétogène. La même relation s'observe dans l'élimination des acides biliaires.

Le glycogène hépatique intervient, sans doute, dans un grand nombre d'autres réactions, dans la formation de l'héparine, qui joue un si grand rôle dans la coagulation du sang et peut-être aussi dans la formation du cholestérol et de ses dérivés. Je ne crois pas utile d'insister sur ces faits qui sont insuffisamment établis. Mais je rappellerai les expériences qui tendent à démontrer le rôle du glycogène dans le maintien du parenchyme hépatique. Davies et Whipple ont constaté, en effet, qu'après intoxication par le chloroforme, la régénération du foie s'accomplit mieux et plus vite sous l'influence des glucides.

On peut encore attribuer un rôle au glycogène dans le pouvoir microbicide du foie. Mais, si la relation est bien établie, le mécanisme du processus est encore inconnu.

Les faits que j'ai rapportés permettent de conclure que presque toutes, pour ne pas dire toutes les modifications chimiques qui se passent dans le foie, exigent l'intégrité de la fonction glycogénique (1). Nous voilà bien loin de la vieille théorie qui ne voyait dans le glycogène qu'une réserve de glucides. Les travaux modernes ont apporté des résultats

(1) H. Roger. Importance et signification de la glycogénie hépatique. *La Presse médicale*, 1922, t. XXX, p. 145; Il compito fisiologico del glucogene epatico. *La Riforma medica*, 1938, t. XVI, n° 4.

nouveaux qui ont donné une ampleur inattendue à la grande découverte de Claude Bernard.

En assurant la marche régulière des diverses fonctions du foie, qu'elle tient sous sa dépendance, la glycogénie semble établir entre elles des relations assez étroites. C'est d'ailleurs le seul lien, que nous connaissions d'une façon précise, entre les multiples fonctions dévolues au foie. Il semble cependant exister une certaine relation entre la fonction uréopoétique et la biligénie. Depuis longtemps Meissner, Hupper avaient remarqué que l'excrétion de l'urée était accrue dans tous les cas où se produisait une destruction des globules rouges. Noël Paton a montré que les substances qui détruisent les hématies, comme la colchicine et l'acide pyrogallique, augmentent à la fois la sécrétion biliaire et la production de l'urée.

Aux synergies fonctionnelles se superposent les sympathies morbides. Mais, dans la plupart des faits cliniques, les manifestations sont dissociées : il y a, comme le fait justement remarquer Fiessinger, *asynergie* des fonctions hépatiques. On peut dire seulement qu'à la base de chaque trouble fonctionnel, se trouve un certain degré d'insuffisance glycogénique.

Synergie du foie et des autres parties de l'organisme. — Il ne suffit pas d'étudier les synergies fonctionnelles intrahépatiques. Il faut donner au problème une extension plus grande et rechercher quelles modifications imposent à l'économie entière les troubles survenus dans les fonctions du foie.

Ce n'est d'ailleurs que le cas particulier d'un problème général. Il est bien démontré, en effet, que les différentes parties de l'organisme sont loin d'être indépendantes. Des liens physiologiques unissent les viscères, établissant entre eux des relations intimes, et coordonnent leur activité. Des organes éloignés collaborent souvent à une même fonction et, dans l'exposé que nous avons fait, nous avons cité bien des exemples de ce genre.

Voilà comment les progrès de la physiologie ont conduit à formuler les deux lois suivantes :

Chaque organe remplit des fonctions multiples ;

Chaque fonction est assurée par la collaboration de plusieurs organes.

La première de ces deux lois est mise en vedette par la multiplicité des fonctions dévolues au foie. Laboratoire central de l'organisme, le foie agit sur toutes les substances que lui amène la veine porte ; il les fixe, les modifie, les met en réserve et les laisse repartir au fur et à mesure qu'elles sont nécessaires.

La collaboration du foie avec les autres organes n'est pas moins évidente. Il suffit de rappeler l'action des diverses hormones qui assurent le jeu régulier des cellules hépatiques et le rôle des substances qui, élaborés par le foie, sont déversées dans le sang et servent au fonctionnement des organes et des tissus.

Ces synergies fonctionnelles ont un intérêt d'autant plus considérable qu'elles ont pour corollaires les sympathies morbides. Les troubles d'un organe, si localisés qu'on les suppose, ne restent jamais isolés : ils retentissent sur l'économie entière, créant ainsi des types morbides beaucoup plus complexes que ne le font supposer les descriptions, forcément schématiques, des pathologistes. De tous les organes le foie est peut-être celui dont les troubles retentissent le plus facilement sur le reste de l'économie ; c'est aussi celui qui subit le plus souvent le contre-coup des affections viscérales.

En exposant les diverses fonctions du foie, nous avons montré le rôle que jouent les glandes endocrines et nous avons essayé d'établir la part qui revient aux hormones et celle qui est dévolue au système nerveux végétatif.

Les glandes endocrines sont, avons-nous dit, placées sous le contrôle de l'hypophyse : les deux grands systèmes végétatifs, ortho et parasympathiques, sont sous la dépendance du centre hypothalamique. Or le centre hormonal hypophysaire et le centre nerveux hypothalamique sont reliés étroitement l'un à l'autre ; il y a donc une connexion, on peut même dire une collaboration intime entre les deux centres, l'un hormonal, l'autre nerveux, qui président aux synergies fonctionnelles. Les centres nerveux qui contrôlent l'action du foie sur les glucides, les lipides, les protides, se trouvent réunis en une même région et placés à côté du centre de la thermogenèse.

Le système nerveux végétatif, ortho et parasympathique, agit sur le foie, soit indirectement par l'intermédiaire des glandes endocrines et des vaso-moteurs, soit directement par une intervention immédiate sur la cellule hépatique et le système réticulo-endothélial. Après injection de solutions diluées d'alcool, d'huile chloroformée, d'acétate de plomb au voisinage des nerfs splanchniques ou près du plexus nerveux hépatique, H. Brocard a constamment trouvé des lésions du système réticulo-endothélial et des cellules hépatiques. C'est une démonstration anatomique du pouvoir que possède le sympathique sur le parenchyme du foie.

Nous avons montré, chemin faisant, le rôle du système nerveux, et nous avons vu que le système orthosympathique est essentiellement catabolique, activant la dégradation des matières organiques et ayant pour hormone correspondante l'adrénaline ; le système parasympathique, ayant pour principal représentant le nerf pneumogastrique et pour hormones correspondantes l'insuline et la vagotonine, exerce une fonction anabolique, favorisant la mise en réserve des substances circulantes.

On peut donc opposer les deux systèmes sympathiques, comme on oppose les deux systèmes hormonaux. C'est ce que nous avons fait dans le tableau suivant qui, cela va sans dire, n'a qu'une valeur schématique.

Système orthosympathique	Système parasympathique
Circulation :	
Vaso-constriction.	Vaso-dilatation. Fermeture du barrage sushépatique.
Voies biliaires :	
Sécrétion biliaire diminuée.	Sécrétion biliaire augmentée.
Relâchement et atonie de la vésicule ; stase biliaire.	Contraction de la vésicule et des voies biliaires.
Quelques fibres motrices.	Fibres relâchant le sphincter d'Oddi. Fibres amenant le spasme du sphincter d'Oddi.
Glycogénie :	
Augmentation de la glycogénolyse.	Augmentation de la glycogénopexie.
Hyperglycémie.	Hypoglycémie.
Augmentation de l'adrénaline.	Hypersensibilité à l'insuline.
Aboutissant des réflexes hyperglycémiants.	Point de départ des réflexes hyperglycémiants.
Augmentation de la lactacidémie.	Augmentation de la resynthèse du glycogène par l'acide lactique.
Lipides :	
Augmentation de la lipodiérèse.	Diminution de la lipodiérèse.
Transformation du cholestérol augmentée.	Transformation du cholestérol diminuée.
Élimination biliaire du cholestérol diminuée.	Élimination biliaire du cholestérol augmentée.
Augmentation de la cétonémie.	Diminution de la cétonémie.
Protides :	
Augmentation de la protéolyse.	Diminution de la protéolyse.
Augmentation de l'ammoniac et de l'urée.	Diminution de l'ammoniac et de l'urée.

Synergie du foie et des diverses glandes. — Il est inutile de revenir sur les relations entre le foie et les diverses glandes endocrines. Nous les avons déjà longuement étudiées. Nous avons exposé aussi l'état de nos connaissances sur la collaboration du foie et de la *rate*. Les deux organes constituent deux grands réservoirs sanguins ; le foie mettant en réserve l'eau et les matières dissoutes, la rate emmagasinant les globules. A la suite des pertes de sang, tous deux travaillent simultanément à rétablir l'équilibre.

Les expériences de Montemartini ont bien mis en évidence la synergie des deux organes. L'extirpation de la rate provoque des processus vicariants dans le foie, le rein, la moelle osseuse. Pendant les premiers jours qui suivent l'opération, on observe des modifications sanguines intéressantes : augmentation de l'azote total et de l'azote uréique ; dimi-

nution de l'azote ammoniacal et de l'azote des amino-acides ; augmentation du glycogène hépatique et hyperglycémie alimentaire. Il ne se produit pas de modifications de la bilirubinémie. La rate exerce donc sur le fonctionnement du foie une influence régulatrice, et collabore à l'action exercée sur les protides et les glucides. Elle collabore aussi, par sa fonction hémolytique, à la biligénie hépatique ; quelques-unes de ses altérations expliquent le développement de certains ictères. Ceux-ci traduisent l'exagération morbide d'un processus normal.

Les rapports entre le foie et la rate sont encore mis en évidence par les nombreuses observations cliniques qui montrent la fréquence de l'hypertrophie splénique au cours des cirrhoses, y compris la cirrhose atrophique.

On a assigné pendant longtemps une origine mécanique à la splénomégalie : les troubles de la circulation hépatique provoqueraient une stase veineuse de la rate, suivie d'une hypertrophie. Mais la ligature lente de la veine splénique aboutissant à l'atrophie de l'organe (Warthin), on a été conduit à supposer que la splénomégalie relève de la même cause que la cirrhose et que, dans certains cas, elle est primitive. L'expérimentation a d'ailleurs permis de constater que les lésions de la rate sont capables de provoquer dans le foie des infiltrations cellulaires péri-portales aboutissant à la sclérose.

Cependant les altérations du foie peuvent retentir sur la rate, mais c'est par un autre mécanisme. En injectant à des animaux du taurocholate de soude à la dose quotidienne de 0,01, Rist et Ribadeau-Dumas ont observé le développement d'une splénomégalie qui semble traduire une réaction défensive contre le poison biliaire ; les Lapins immunisés auxquels on extirpe la rate succombent quand on leur injecte une dose de taurocholate que supportent les témoins, non splénectomisés.

L'influence réciproque du *tube digestif* et du foie a été bien mise en évidence par les observations cliniques. Les affections du foie provoquent toute une série de troubles gastro-intestinaux dont les uns sont liés à des modifications circulatoires, les autres à l'insuffisance de la sécrétion biliaire. Ces derniers peuvent être reproduits chez les animaux par la ligature du canal cholédoque. Il en est qui s'expliquent peut-être par l'influence simultanée de l'agent pathogène sur le foie et sur le tube digestif. On comprend ainsi la coexistence fréquente de la cirrhose hépatique, de la gastrite et de l'entérite scléreuse.

Les affections du tube digestif retentissent facilement sur le foie. Budd, puis Hanot ont appelé l'attention sur la cirrhose dyspeptique, qu'on a reproduite expérimentalement par l'injection des poisons et surtout des acides auxquels donnent naissance les putréfactions intestinales.

Les relations du foie et des *reins* sont nombreuses et importantes. Il suffit de rappeler que le foie est le principal réservoir de l'eau et le grand transformateur des matières azotées en urée. Or, l'urée est une hormone rénale, un véritable diurétique physiologique. On conçoit

donc que les affections du foie, par la diminution de l'urée contenue dans le sang et par la diminution de la pression artérielle, consécutivement à l'hypertension portale, aient pour conséquences, outre la diminution de l'urine, des modifications du rythme sécrétoire, opsiurie et anisurie. L'étude de l'opsiurie, c'est-à-dire du retard apporté à l'élimination rénale de l'eau ingérée, a été reprise par Fiessinger. Chez les individus normaux l'ingestion d'un litre d'eau est suivie d'une dilution sanguine à peine décelable et ne durant que 10 ou 15 minutes. Chez les cirrhotiques, la dilution est très marquée et se prolonge plusieurs heures. Pour expliquer le paradoxe d'une hydrémie sans polyurie, Fiessinger admet que l'eau ingérée est un liquide hétérogène qui doit subir dans le foie une « autogénéisation », c'est-à-dire une adaptation à la diurèse rénale (1).

Quelle que soit la cause de l'oligurie, qu'elle relève d'une affection hépatique ou d'une affection rénale, il se produit une rétention d'eau dans l'organisme. Le liquide qui se trouve en excès se dépose dans les grands réservoirs, dont le plus important est le réservoir hépatique. Dans ces conditions, les diurétiques mercuriels, salyrgan, neptal, novasural, ont une action très marquée parce qu'ils mobilisent l'eau contenue dans le réservoir hépatique : voilà pourquoi la polyurie est précédée d'une forte hydrémie.

Les reins éliminant les substances élaborées par le foie, l'analyse des urines donne de précieux renseignements sur le fonctionnement de cet organe. Il nous suffira de mentionner les modifications suivantes : diminution de l'urée ; rapport anormal entre les diverses substances azotées ; variations de l'acide urique ; peptonurie et albumosurie ; amino-acidurie ; albuminurie ayant souvent le caractère orthostatique ; élimination de créatine. La fréquence de la glycosurie alimentaire, les variations de la glycurie et de la glycuronurie, l'apparition de l'acidose, des corps cétoniques et de l'acide β-oxybutyrique permettent d'apprécier chez les malades le fonctionnement du foie et fournissent en même temps de précieuses indications sur sa physiologie normale et pathologique.

Le rein ne faisant qu'éliminer des produits fabriqués ailleurs, on ne peut rattacher à un trouble de cette glande les modifications de l'urine. Mais le passage prolongé de substances anormales finit par altérer le parenchyme du rein. Frerichs puis Lebert, Budd, Virchow, Möbius ont décrit les lésions rénales consécutives à l'ictère, lésions que les expérimentateurs ont pu reproduire en liant le canal cholédoque ou en pratiquant des injections répétées de sels biliaires (A. Gouget, Clairmont et Haberer).

Dans les affections anictériques du foie, le rein élimine un excès de matières toxiques : l'hypertoxicité urinaire qui en découle est une sauvegarde pour l'économie. Mais le travail supplémentaire imparti à l'or-

(1) N. Fiessinger, A. Gajdos et Panayotopoulos. Le facteur hépatique dans la traversée de l'eau. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1938, t. XXXVI, p. 5.

gane aboutit à des lésions cellulaires que le microscope révèle. D'après Gouget, deux amino-acides qu'on trouve fréquemment dans l'urine en cas d'insuffisance hépatique, la leucine et la tyrosine, exercent une action particulièrement nocive. Le taurine est également capable de léser le rein. L'injection de ces diverses substances amène des dégénérescences épithéliales bien marquées sur les tubes contournés et les branches ascendantes, plus légères et plus rares sur les tubes collecteurs. Les glomérules, les vaisseaux, le tissu interstitiel sont intacts. En pratiquant sur des Lapins la ligature de la branche gauche de la veine porte, Gundermann a observé quelques jours plus tard une congestion intense des reins et une dégénérescence des cellules des tubes contournés. Villaret, ayant déterminé chez des Chiens des strictures sclérosantes de la veine porte, a obtenu des lésions rénales progressives.

Réciproquement, les troubles et les lésions du rein retentissent sur le foie et y provoquent des altérations ou des modifications fonctionnelles. Gaume a décrit avec soin les lésions microscopiques du foie brightique qu'on peut opposer à celles du rein hépatique.

Dans certains cas, les altérations ou les troubles du rein provoquent une suractivité du foie. Fleischer a décrit la congestion hépatique consécutive à la ligature des uretères. Les lésions du rein sont encore capables de modifier la glycogénie hépatique suscitant tantôt une augmentation, tantôt et plus souvent une diminution, c'est-à-dire une mobilisation du glycogène suivie de glycosurie.

Les expériences de Villaret et Justin Besançon, en collaboration avec Rubens-Duval et Barbier, établissent qu'au cours de l'urémie expérimentale du Lapin, le glycogène hépatique diminue et tombe de 3-12 grammes à 1 gramme et même au-dessous de 1 gramme à 0,6. Le sucre libre du sang augmente tout d'abord pour tomber ensuite de 2,5 à 0,9 et 0,8. Le sucre protéidique s'élève de 1,55 à 2,3 et 3,3. Le glycogène musculaire, malgré sa stabilité, tombe de 1,29 à 0,45. Il y a donc mise en circulation de réserves protéido-glucidiques.

Ces résultats cadrent assez bien avec les résultats obtenus par P. Mauriac et F. J. Traissac sur des Lapins atteints de néphrites provoquées par les sels d'uranium. Chez un Lapin normal, l'ingestion de 10 grammes de glucose fait monter le sucre sanguin à 3 grammes par litre : le maximum est atteint au bout de 3 heures ; 2 heures plus tard, la glycémie est redevenue normale. Chez l'animal atteint de néphrite, l'hyperglycémie est plus rapide et plus marquée : elle s'élève à 4,5 et 5 grammes en 1 h. 1/2 et a disparu vers la troisième heure. Le foie semble donc incapable de fixer l'excès de sucre. Il existe en même temps un trouble du métabolisme protéique, le coefficient de Maillard passant du chiffre normal 3 aux chiffres 16 et 17.

Les rapports entre le foie et l'*utérus* ressortent des observations faites pendant la grossesse. Il se produit alors une suractivité hépatique qui aboutit, dans quelques cas pathologiques, à des troubles d'insuffisance.

Au cours de la *gestation normale*, les globules rouges deviennent très

fragiles ; détruits plus que d'habitude, ils abandonnent du fer qui est mis en réserve dans la rate ou qui passe par le placenta pour être transporté dans l'organisme du fœtus ; en même temps, le pigment sanguin libéré donne un excédent de pigment biliaire. La sécrétion biliaire est accrue et, malgré l'excès d'élimination, l'hyperbilirubinémie est fréquente ; elle s'observe dans 80 à 90 o/o des cas ; elle est surtout marquée au début, puis à la fin de la gestation. L'urobilinurie est augmentée chez 12 à 40 o/o des femmes gravides. La glycosurie et la lactosurie sont assez fréquentes ; nous en avons longuement indiqué le mécanisme. La glycuronurie subit peu de variations, sauf en cas de vomissements incoercibles et d'éclampsie. Il y a une légère augmentation des lactates et de l'acétone contenus dans le sang.

Les modifications des lipides et des protides ne sont pas moins importantes. Il se fait un dépôt de graisses dans le foie et, en même temps, une augmentation des lipides sanguins et surtout des lécithines et du cholestérol. Le rapport albumines/globulines est modifié par suite d'une augmentation de ces dernières. Le fibrinogène, diminué au début de la grossesse, est augmenté dans les trois derniers mois, ce qui favorise l'arrêt de l'hémorragie placentaire et ce qui explique, par l'excès de fibrine et une tendance anormale à la précipitation (hyperinose et inopexie des anciens auteurs), la fréquence des phlébites.

Les troubles dans l'élaboration intrahépatique des matières azotées expliquent qu'à la fin de la gestation le rapport N uréique/N total non protéique, soit augmenté. Il se produit, en même temps, une augmentation de l'ammoniac contenu dans le sang, des amino-acides et de la créatinine contenus dans l'urine, et, parfois, une élimination de créatine.

Les observations médicales ont encore appelé l'attention sur les troubles hépatiques consécutifs aux *affections cardiaques*. La corrélation doit être attribuée à une cause mécanique. Les veines sushépatiques s'ouvrant juste à l'embouchure de la veine cave inférieure, le foie subit facilement l'influence des dilatations des cavités droites, c'est-à-dire des stases et des régurgitations qui en sont la conséquence. C'est souvent le premier et parfois le seul organe qui ressente le contre-coup des affections cardiaques.

La stase sanguine intrahépatique, entraînant secondairement une stase dans les divers vaisseaux d'origine de la veine porte, provoque des lésions secondaires du tube digestif. Peut-être même cette stase permet-elle le passage des microbes intestinaux dans le sang. On se rappelle l'expérience de Signol qui, en déterminant de l'asphyxie chez un Cheval, a vu les bactéries de l'intestin pénétrer dans les vaisseaux de la veine porte. Il y aurait là une source intéressante d'infections secondaires.

Les troubles hépatiques retentissent souvent sur le système cardiovasculaire. C'est, semble-t-il, par l'intermédiaire du système nerveux. Potain admettait qu'un réflexe parti des voies biliaires agissait sur les

vaso-moteurs du poumon et retentissait ainsi sur le cœur. Cette conception peut s'appuyer sur les expériences d'Arloing et Morel et de François-Franck qui mettent en évidence l'existence d'un réflexe en navette sur le sympathique. Il est possible aussi que les réflexes aboutissent au myocarde par la voie du sympathique ou du pneumogastrique ; ainsi s'expliqueraient la bradycardie et les angines de poitrine notées dans quelques observations cliniques. Mais peut-être faut-il faire intervenir l'action des produits solubles élaborés par le foie qui agissent sur le cœur directement ou indirectement par le système nerveux.

L'influence des réflexes est indéniable dans le développement de certains troubles consécutifs aux excitations des voies biliaires. Les cliniciens en avaient démontré la fréquence, les expériences de Simianowsky en ont établi la réalité.

C'est aussi par des connexions vasculaires qu'on a voulu expliquer le développement de certaines *manifestations pulmonaires* au cours de diverses affections hépatiques. Mais il semble exister une corrélation fonctionnelle autrement importante entre le foie et le poumon. Les expériences bien oubliées de V. Poulet (*Archives de Physiologie*, 1888, t. I, p. 174) tendaient à faire admettre que le foie remplit un rôle important dans l'exhalation de l'anhydride carbonique. Les recherches plus récentes de Mc Clure (1) établissent que dans le sang veineux sus-hépatique la concentration en ions H est plus basse que dans le sang de la veine porte ou le sang artériel. C'est que le foie enlève continuellement l'acide lactique des lactates contenus dans le sang et libère la base. La différence dans la concentration des ions H entre le sang de la veine porte et le sang sushépatique augmente après l'injection intraveineuse de cyanure de sodium par suite de la diminution des oxydations.

Les troubles neuro-hépatiques. — Comme tous les organes, le foie est soumis à l'influence du *système nerveux*. Nous avons montré l'intervention constante des deux systèmes antagonistes, ortho et parasympathiques. Leur action s'explique par les modifications vasomotrices ou endocriniennes qu'ils déterminent et par l'action directe qu'ils exercent sur les cellules. Le foie, à son tour, agit sur le système nerveux. On connaît depuis longtemps la tristesse de certains malades atteints d'affections hépatiques et le terme de mélancolie consacre cette étiologie. On a décrit des délires et des folies hépatiques et les expériences de Pavlov ont mis en évidence les troubles nerveux et psychiques dont sont atteints les Chiens porteurs d'une fistule porto-cave.

Le délire aigu des alcooliques, qu'on observe si fréquemment dans

(1) G.-S. Mc Clure. An accessory regulation of acid-base equilibrium and pulmonary ventilation by virtue of the lactic acid changes in the liver. *Amer. J. Physiology*, 1932, t. XCIX, pp. 365-374.

les maladies infectieuses et spécialement dans la pneumonie et dans l'érysipèle, est lié aux lésions du foie. C'est ce que nous avions indiqué il y a bien longtemps (*Les maladies infectieuses*, Paris, 1902, pp. 783-784 et 1072). C'est ce qui est solidement établi par les observations modernes. Les analyses du sang et des urines et les diverses méthodes d'exploration fonctionnelle démontrent l'existence d'une insuffisance hépatique chez les buveurs atteints de délire aigu ou subaigu.

L'observation clinique a fait connaître deux syndromes, la « maladie de Wilson » et la « pseudo-sclérose de Westphal et Strumpel », réunis souvent sous le nom de « dégénérescence hépato-lenticulaire » (C. Hall).

La maladie de Wilson est une maladie familiale observée chez les enfants et les jeunes gens, débutant parfois par un léger ictère et caractérisée par une rigidité spasmodique avec tremblements et par des troubles psychiques. Elle est incurable et entraîne assez rapidement la mort. L'autopsie fait constater la coexistence d'une hépatite nodulaire avec cirrhose et d'une dégénérescence du corps strié.

On admet généralement que les lésions cérébrales sont consécutives aux lésions hépatiques. A l'appui de cette conception, on peut invoquer les travaux d'Ivan Mahaim qui, ayant provoqué chez des Chiens des lésions chroniques et progressives du foie, a trouvé des altérations diffuses, vasculaires, névrogliques et cellulaires dans l'écorce cérébrale, dans les noyaux gris centraux et dans le thalamus. Mais on peut renverser la proposition et soutenir que les altérations cérébrales sont primitives. Oberling et Kallo ont constaté que les lésions expérimentales des noyaux gris centraux déterminent des altérations du foie, essentiellement caractérisées par des troubles angioneurotiques et circulatoires et, secondairement, par des altérations cellulaires.

Des recherches récentes tendent à établir que le foie intervient dans la formation du *pourpre rétinien*. D'après Oguchi, le pourpre rétinien est un lipoïde provenant du foie, apporté par le courant sanguin et déposé dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les troubles dans la fonction lipidique du foie, comme on en observe au cours de l'avitaminose A, peuvent avoir pour conséquence un défaut dans la production et la régénération du pourpre rétinien. Ainsi s'explique la fréquence de l'héméralopie dans les affections hépatiques et surtout dans l'avitaminose A, dont elle constitue un des signes cardinaux. On comprend ainsi pourquoi l'héméralopie est améliorée et même guérie par l'opothérapie hépatique ; par l'administration de l'huile de foie de morue ou du carotène.

Il existe aussi un rapport étroit entre l'état du foie et l'état de la *peau*. Lœper l'explique par le passage des lipides d'origine hépatique à travers les glandes sébacées. Mais il est d'autres troubles cutanés qui relèvent de l'action exercée par les produits d'origine métabolique ou d'origine alimentaire que le foie a mal transformés. C'est dans ce groupe qu'on range les prurits, les urticaires, la maladie de Quincke, l'eczéma, l'impétigo. Dans quelques cas, du cholestérol se dépose sous forme de

xanthélasma. Relevant sans doute d'une cause commune, il faut noter la coïncidence des pigmentations cutanées et de la cirrhose pigmentaire du diabète bronzé. Signalons aussi la fréquence des taches pigmentaires au cours des différentes affections hépatiques et la coexistence de la cirrhose et des angiomatoses cutanées.

Beaucoup de médecins admettent que des troubles hépatiques expliquent les dermatoses toxiques et médicamenteuses.

Troubles sanguins et troubles nutritifs. — Le foie donnant leur forme définitive aux diverses matières organiques, règle la composition chimique du *sang*. Aussi les troubles des fonctions hépatiques ont-ils pour conséquence des modifications sanguines. Selon que le trouble porte sur la sécrétion biliaire, l'évolution des lipides, des glucides ou des protides, on observe une pigmentation anormale du sérum, une absence d'hémoconies après les repas ; des variations du cholestérol, des lipides et même de la lipase ; du glucose, de l'acétone, de l'acide lactique et de l'acide oxalique ; des substances azotées, urée, ammoniac, acide urique, acides aminés, créatinine, l'apparition anormale de la créatine, un changement du rapport albumine/globuline, des troubles de la coagulation sanguine, etc.

En diminuant la coagulabilité sanguine, les affections hépatiques favorisent et aggravent les hémorragies. Leur production s'explique par des altérations des capillaires dont Filinski et, plus récemment Lorenzo Galindoz ont fait l'étude ; ils en ont démontré la fréquence au cours des cirrhoses et des diverses hépatites aiguës et chroniques : les petits vaisseaux se rompent avec la plus grande facilité, comme on peut le constater par les procédés cliniques qui permettent d'évaluer la fragilité des capillaires.

Les altérations vasculaires jouent aussi un rôle dans le développement des œdèmes dont nous avons longuement discuté le mécanisme. Widal, Abrami et Jannesco ont appelé l'attention sur l'importance clinique d'un ensemble de troubles qu'ils ont dénommé choc hémoclasique. Chez les sujets sains, l'absorption des aliments azotés provoque de l'hyperleucocytose ; la pression sanguine reste normale ou tend à s'élever ; l'indice réfractométrique du sérum augmente. Il en est de même dans les états pathologiques où le foie est indemne. Si la glande est altérée, il suffit de faire absorber 200 grammes de lait pour que la crise éclate ; chez certains malades des doses de 50 et même 25 grammes ont été suffisantes pour amener l'abaissement de la pression, la leucopénie, la diminution de la coagulabilité sanguine, la diminution de l'indice réfractométrique du sérum (1).

On a encore attribué au foie un grand rôle dans la production des chocs anaphylactiques. Mais, comme l'a montré L. Binet, une formule

(1) Widal, Abrami et Jannesco. L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *La Presse médicale*, 20 décembre 1920.

simple ne saurait s'adapter à la complexité des faits. Car on peut déclencher un choc anaphylactique sur des organes isolés et maintenus en vie par la perfusion.

Le foie agit aussi sur les éléments figurés du sang. On observe souvent, chez les hépatiques, une anémie globulaire qui dépend peut-être d'un trouble de la fonction martiale. L'hyperglobulie, signalée par Gilbert et Garnier, s'explique par la production de l'ascite qui entraîne secondairement une anémie séreuse.

L'attention est appelée depuis longtemps sur les variations des leucocytes. Ceux-ci sont augmentés de nombre dans les cirrhoses biliaires et les angiocholites ; inversement on note parfois de la leucopénie dans les affections hépatiques avec ictère, comme l'ont constaté Achard et Lœper, Gilbert et Lereboullet ; cette leucopénie s'accompagne d'une augmentation relative du nombre des mononucléaires.

Toutes les manifestations de l'activité vitale subissent le contre-coup des troubles hépatiques. Nous avons montré le rôle du foie dans la thermogenèse et nous avons insisté sur les hypothermies consécutives aux altérations de cette glande. Gilbert et Lereboullet ont décrit la monothermie hépatique, c'est-à-dire la suppression des oscillations thermiques qu'on observe normalement dans les 24 heures.

L'atteinte portée à la nutrition générale se traduit par l'amaigrissement et, chez les jeunes sujets, par l'infantilisme ou le nanisme. Inversement Gilbert et Lereboullet ont décrit un gigantisme biliaire, observé dans les ictères chroniques.

L'étude des faits pathologiques est intéressante, parce qu'elle fournit de précieuses indications sur le fonctionnement normal. Aussi nous a-t-il semblé utile de réunir en un tableau, les principaux effets des troubles hépatiques.

I. — Troubles des fonctions biliaires.

Troubles de la sécrétion pigmentaire. Bile noire et bile blanche.

Ictère : décoloration des matières ; putréfactions intestinales intenses ; augmentation du déchet graisseux ; absence d'hémoconies ; prurit ; xanthopsie ; abaissement de la pression sanguine ; troubles du rythme cardiaque.

Modifications de la bilirubinémie et de la cholalémie.

Porphyrinurie ; urobilinurie.

Insuffisance biliaire : troubles digestifs ; côlite muco-membraneuse. Ostéopathies biliaires.

Excitations des voies biliaires : douleurs locales et irradiées. Fièvre hépatalgique. Troubles cardiaques.

II. — Troubles du métabolisme glucidique.

Hyperglycogénolyse : hyperglycémie ; glycosurie.

Insuffisance glycogénique : hypoglycémie. Hyperglycémie et glycosurie alimentaires. Lévulosurie et galactosurie provoquées. Hyperlactacidémie.

Insuffisance glycuronique. Diminution de la glycurie normale. Stéatose hépatique. Fatigue musculaire précoce.

Oxalurie.

III. — Troubles du métabolisme lipidique.

Augmentation des lipides du sang ; variations des phosphatides.

Augmentation du cholestérol sanguin.

Diminution du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total. Modification de la résistance globulaire. Dépôts de cholestérol. Xanthélasma.

IV. — Troubles du métabolisme des matières azotées.

Modification du rapport albumine/globuline.
Diminution de l'urée.
Augmentation de l'amino-acidurie, de l'ammoniac, de l'azote résiduel.
Augmentation de l'acide urique.
Modifications des rapports urinaires.
Albuminurie ; albumosurie.
Alcaptonurie.
Indicanurie. Créatinurie.
Diminution de l'alexine.

V. — Syndrome d'hypertension portale.

Ascite ; circulations collatérales ; varices œsophagiennes ; hémorroïdes. Splénomégalie.
Troubles urinaires (oligurie, opsiurie, anisurie). Œdème des membres inférieurs).
Abaissement de la pression artérielle. Tachycardie.

VI. — Troubles de la circulation sushépatique.

Insuffisance cardiaque ; congestion hépatique.
Spasme du barrage sushépatique ; congestion hépatique.

VII. — Troubles sanguins.

Diminution et modifications de la coagulabilité sanguine ; hémorragies.
Leucopénie ou leucocytose.
Crise hémocrasique.
Anémie globulaire et anémie séreuse.
Modification du *p*H : acidose ou alcalose.
Diminution de la lipase.

VIII. — Troubles de la régulation thermique.

Monothermie et hypothermie.

IX. — Troubles d'origine réflexe ou autolytique.

Modifications du rythme cardiaque ; bradycardie ; angine de poitrine.
Toux hépatique.
Hyperchlorhydrie réflexe.
Constipation spasmodique.

X. — Troubles cutanés.

Pigmentation.
Prurit, urticaire.
Eczéma, impétigo.
Angiomatose cutanée.

XI. — Troubles nerveux.

Névralgies.
Troubles oculaires ; héméralopie.
Syndrome hépato-lenticulaire.

XII. — Troubles de la fonction antitoxique ; insuffisance hépatique.

Hypertoxicité urinaire.
Syndrome de l'ictère grave ou de la toxémie glycogénoprive.
Délire. Folie hépatique.
Coma hépatique.

XIII. — Troubles secondaires de la nutrition.

Amaigrissement.
Défaut de développement ; nanisme.
Gigantisme biliaire.

XXIV

LES MALADIES EXPÉRIMENTALES DU FOIE

Au cours de l'exposé que nous avons fait, il nous est arrivé, à plusieurs reprises, de signaler des recherches expérimentales qui ont abouti à provoquer chez les animaux de véritables maladies ou des troubles fonctionnels dont l'étude est pleine d'enseignements pour la physiologie normale. Nous avons parlé des infections biliaires, les microbes provenant de l'intestin et par une marche ascendante, envahissant les voies d'excrétion de la bile, mais cette évolution semble exceptionnelle. C'est presque toujours par la veine porte que les agents pathogènes arrivent ; parvenus dans le foie, ils s'y fixent et, dès lors, trois évolutions sont possibles : ou bien ils sont peu à peu détruits ; ou bien ils provoquent des lésions hépatiques pouvant aboutir à la suppuration et, plus tardivement, à la sclérose ; ou bien enfin ils passent dans les voies biliaires, dont ils peuvent provoquer l'inflammation.

L'expérimentation a permis d'étudier les troubles et les lésions du foie au cours des infections et d'en préciser le mécanisme. Elle a permis aussi de faire, dans de bonnes conditions, l'analyse chimique de l'organe. C'est ainsi que j'ai pu mettre en évidence les variations de la glycogénie et de la glycémie et que j'ai pu établir un rapport entre les modifications de l'eau et des lipides et l'état fonctionnel du foie. Quand le foie réagit contre l'infection et qu'il est capable de lutter contre les microbes et leurs toxines, la proportion d'eau augmente, traduisant ainsi une suractivité fonctionnelle ; c'est ce qui a pu faire dire qu'il y avait une sorte de rajeunissement de l'organisme ; si, au contraire, l'infection l'emporte, les cellules hépatiques se laissent infiltrer de graisse (1).

Nous pourrions rappeler encore les recherches expérimentales qui ont éclairé le mécanisme des ictères, de la lithiase biliaire, des diverses glycosuries ; qui ont fait connaître les modifications qui surviennent au cours des affections du foie dans la constitution du sang et des humeurs et dans le retentissement des troubles hépatiques sur les organes et les tissus. Je ne reviendrai pas sur tous ces faits. Mais il me semble utile d'exposer brièvement les tentatives qui ont été faites pour provoquer chez les animaux le développement de cirrhoses.

(1) H. Roger. *Les maladies infectieuses*, Paris, 1902, pp. 1040-1091.

Cirrhoses expérimentales. — Un grand nombre d'expérimentateurs se sont proposé de reproduire chez les animaux des cirrhoses analogues à celles qu'on observe chez l'Homme. La tentative était d'autant plus justifiée que les animaux ne sont pas à l'abri de ces affections. On les observe surtout à la suite d'alimentations défectueuses. On a décrit chez le Mouton, sous le nom de *lupinose*, une affection qui sévit dans l'Allemagne du Nord. Elle est due à une substance toxique assez mal définie, qu'on trouve dans les fruits, les gousses et les graines du lupin et dont on peut attribuer la production à des altérations microbiennes. Ingérés à haute dose, les lupins amènent une hépatite aiguë rapidement mortelle. Les animaux succombent en 4 ou 5 jours avec des symptômes rappelant ceux de l'ictère grave et l'autopsie révèle une atrophie du foie, qui est mou, friable, jaune avec dégénérescence graisseuse des cellules. Si le poison est ingéré à moindre dose, on observe le développement d'une hépatite interstitielle, caractérisée par de l'amaigrissement, de l'ascite et une hypertrophie de la rate. Le foie est petit, dur, irrégulier.

Le Cheval peut être atteint de lupinose, mais chez lui l'évolution est celle d'un ictère bénin. Au contraire, l'ingestion du trèfle hybride altéré produit un ictère aigu mortel. On observe encore des ictères graves après ingestion de drèches, ou d'herbes provenant de pâturages inondés.

On a décrit sous le nom de « Maladie de Schweisberg », localité de la Hesse où on l'observa pour la première fois, une affection du Cheval, qui est due à l'ingestion de plantes altérées et qui sévit parfois sous forme d'enzootie dans les pays tourbeux et marécageux. Elle se caractérise par des troubles abdominaux, un léger ictère, de l'amaigrissement, des œdèmes et de l'ascite. La mort survient au bout de quelques mois, de 2 à 8 ou 9, et l'autopsie montre de la cirrhose et, en même temps, une dégénérescence graisseuse des cellules.

Le Chien peut, lui aussi, être atteint de cirrhose atrophique ou hypertrophique, avec ascite et anasarque ; mais ces affections sont rares.

Tous ces faits semblent démontrer que chez les animaux la cirrhose est due à l'ingestion d'aliments avariés ; ceux-ci altèrent les cellules hépatiques, y provoquant diverses lésions, le plus souvent des dégénérescences graisseuses. Si l'évolution est lente, la cirrhose se développe consécutivement à la lésion cellulaire.

Ignatowski a obtenu des résultats analogues en soumettant les Lapins à une alimentation, par la viande, les jaunes d'œuf ou le lait.

L'influence de l'alimentation ressort des expériences de Martin et Pettit, qui ont nourri des Lapins et des Rats avec de la poudre de lait. Au bout de quelques semaines, les urines contenaient de l'albumine, quelques hématies, parfois un peu de glucose. A l'autopsie on trouvait des altérations du foie et du rein : le microscope révélait une sclérose hépatique bi-veineuse, prédominant autour du système porte.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux qui ont mis en évidence l'existence d'une cirrhose d'origine dyspeptique, bien étudiée par Hanot qui a proposé de la désigner sous le nom de « cirrhose de Budd »,

en l'honneur de celui qui l'entrevit le premier. Son développement est attribué aux substances qui proviennent des putréfactions digestives et possèdent, pour la plupart, une action dégénératrice et sclérosante : tel est du moins le résultat obtenu avec les acides butyrique, lactique, valérianique et surtout avec l'acide acétique. Il en est de même avec les toxines produites par le colibacille ou avec les extraits de matières fécales : leur introduction dans le tube digestif est suivie d'une angiocholite, d'une nécrose granuleuse des cellules hépatiques et d'une sclérose rapide des espaces portes. Krawkow a réussi à provoquer des lésions scléreuses du foie chez des Poules auxquelles il faisait ingérer des matières putrides.

Les albumines hétérogènes sont capables de produire des dégénérescences cellulaires suivies de cirrhose. C'est ce qu'on a observé à la suite d'injections répétées de sérums étrangers ou de bouillies d'organes (Wells), de diverses albumines (Fischler et Hjarsa) ou de peptones (Feuillé).

De nombreuses tentatives ont été faites pour reproduire la cirrhose alcoolique chez les animaux : elles n'ont pas donné de résultats.

La plupart des expérimentateurs, Strassmann, Affanasiew, Kahlden, Pohl, n'ont obtenu que des dégénérescences graisseuses. Straus et Blocq avaient réussi à reproduire chez des Lapins par ingestion d'alcool dilué la cirrhose hépatique. Mais celle-ci était sous la dépendance de l'inflammation gastrique que déterminait l'emploi de la sonde destinée à introduire la boisson alcoolique. En faisant ingérer l'alcool mélangé aux aliments et en prolongeant l'expérience pendant longtemps, jusqu'à 15 mois, Laffitte n'a observé que des dégénérescences graisseuses, partielles ou diffuses.

Ces résultats négatifs ont conduit à rechercher si la cirrhose ne relève pas de facteurs multiples ajoutant leur action à celle de l'alcool.

Lancereaux a incriminé le sulfate acide de potassium que renferme le vin après la double opération du plâtrage et du déplâtrage ; la quantité peut atteindre 2 grammes par litre. L'ingestion de ce sel produisit de la cirrhose chez les animaux. Frouin et Mauté ont confirmé le fait. Ayant soumis trois Chiens à l'action du sulfate acide de potassium, ils ont obtenu, chez un animal qui succomba au bout de 10 mois, une cirrhose avec ascite. Le résultat n'est pas constant. Il a été observé une fois sur trois.

A ces faits on objecte qu'en Angleterre la cirrhose est fréquente et qu'elle est provoquée par des boissons autres que le vin ; l'altération est décrite sous le nom caractéristique de foie des buveurs de gin (*Gin-drinker's Liver*). Camus a observé des lésions hépatiques marquées chez des Chiens qui, pendant 2 semaines, avaient ingéré de l'absinthe.

On a prétendu, dans ces derniers temps, que la cirrhose dite alcoolique relève de l'action combinée de l'alcool et de la tuberculose. Les expériences de Van den Scheueren donnent un appui à cette thèse. Opérant sur des Cobayes, l'auteur constate qu'on ne peut déterminer de cirrhose ni au moyen de l'alcool, ni au moyen de bacilles de Koch. Mais

on réussit en associant l'alcool à l'action d'un bacille tuberculeux fort peu virulent.

Les nombreuses expériences qui ont été faites avec les toxiques les plus divers n'ont abouti que d'une façon tout à fait exceptionnelle au développement d'une véritable cirrhose. Ce qui se produit ce sont des altérations scléreuses appréciables seulement au microscope, c'est-à-dire des cirrhoses histologiques. Les substances qui aboutissent à ce résultat commencent par déterminer des dégénérescences cellulaires. La sclérose se développe secondairement, comme un processus réactionnel : le tissu conjonctif vient remplacer les cellules qui succombent et qui disparaissent. Mais la cirrhose ne se produit que si l'organisme est capable de fournir un travail cicatriciel ; sinon on observe une hépatite parenchymateuse. C'est ainsi que le phosphore et l'arsenic, les deux poisons stéatogènes par excellence, déterminent de la sclérose s'ils sont donnés à dose minime. Il en est de même du chloroforme. L'inhalation de cet anesthésique provoque des lésions nécrotiques du foie qu'on a étudiées chez l'Homme et chez les animaux. Les injections répétées de petites doses entraînent des réactions scléreuses.

Dans ces derniers temps, l'attention a été appelée sur le rôle des épices dont l'abus produit des cirrhoses dans certains pays exotiques. P. Rozek a observé des lésions scléreuses du foie chez des Chiens soumis à une intoxication chronique par l'huile de moutarde, le curry, les poivres rouge, blanc et noir.

Parmi les nombreuses substances qui sont capables de provoquer dans le foie des réactions scléreuses, nous citerons les poisons hémolytiques. Affanassiew a montré que le glycérol, l'acide pyrogallique, et surtout la toluylènediamine amènent la dégénérescence des cellules centrales des lobules et, consécutivement, des lésions scléreuses interstitielles.

Les travaux sur les propriétés toxiques du tétrachloréthane démontrent que l'inhalation de ce corps peut provoquer chez l'Homme des cirrhoses (obs. de Willcox, de Fiessinger) qu'on a reproduites chez les animaux. Vers le troisième jour de l'intoxication, le cytoplasme est devenu homogène ; les mitochondries sont invisibles ; les noyaux sont atteints de pycnose. Vers le huitième jour, la réparation commence ; il se fait une hyperplasie diffuse. Mais dans les points les plus lésés les cellules disparaissent et sont remplacées par du tissu scléreux (Fiessinger et Wolf).

Des métaux, comme le plomb, le cuivre, le manganèse, des métalloïdes, comme le silicium, des poisons microbiens peuvent aussi déterminer des scléroses histologiques. Mais, comme l'ont bien démontré les intéressantes recherches de Fiessinger (1) et de ses collaborateurs, les lésions débutent toujours par les cellules hépatiques ; cette altéra-

(1) Fiessinger et Guy Albot. Sur le développement et le groupement des cirrhoses du foie. *Annales d'Anatomie pathologique*, octobre 1929.

tion primitive et fondamentale est suivie d'une cicatrisation se faisant aux dépens des fibrilles en treillis et du tissu conjonctif. La lésion scléreuse est toujours consécutive à la lésion des cellules parenchymateuses. Ainsi se trouve confirmée la conception que nous avions présentée il y a 40 ans : « L'origine des cirrhoses, disions-nous, doit être cherchée dans une lésion primitive des cellules hépatiques... L'idée encore classique de rattacher la cirrhose atrophique à une altération primitive de la veine porte est née d'une étude anatomique incomplète (1) ».

Que ce soient des poisons minéraux, organiques ou bactériens qui interviennent, l'expérimentation permet de reproduire beaucoup plus facilement les dégénérescences ou les infiltrations cellulaires que la cirrhose. C'est surtout la stéatose qui se développe. La dégénérescence amyloïde est plus rare. On peut l'observer au cours des maladies spontanées du Cheval (Johne, Piane, Rivolta, Rabe), dans la tuberculose des Oiseaux, ou du moins du Faisan (Cadiot, Gilbert et Roger), dans la tuberculose du Cobaye (Charrin). En injectant à des Lapins et à des Poules des cultures de staphylocoque doré, Krawkow a obtenu de la dégénérescence amyloïde du foie. Tous ces résultats sont intéressants ; mais ce sont des observations isolées qui ne permettent pas de saisir le mécanisme de la dégénérescence amyloïde.

Cytolyse hépatique expérimentale. — De nombreuses tentatives ont été faites pour déterminer une destruction massive des cellules hépatiques. De bons résultats ont été obtenus en injectant dans les voies biliaires un acide dilué, acide sulfurique ou, ce qui vaut mieux, acide acétique. C'est le procédé que nous avons utilisé pour étudier le rôle thermogène du foie.

Un grand nombre de poisons provoquent une stéatose diffuse de l'organe, tels sont le phosphore et le chloroforme, mais ils lèsent en même temps les autres parties de l'organisme. On avait espéré, il y a quelques années, qu'on arriverait à des suppressions fonctionnelles par l'emploi des sérums cytolytiques. La méthode consiste essentiellement à injecter dans l'organisme d'un animal l'émulsion d'un organe d'un autre animal appartenant à une espèce différente. L'organisme réagit par la formation d'anticorps. Plus les espèces sur lesquelles on opère sont éloignées, plus les résultats sont nets. On prend, par exemple, du foie de Chien ; on le réduit en bouillie et on en introduit une certaine quantité dans le péritoine d'un Lapin ou, ce qui est préférable, d'un Canard. L'animal produit des anticorps cytolytiques. Son sérum, injecté à des Chiens normaux, aux doses minimes de 2 à 4 centimètres cubes, provoque une dégénérescence aiguë du foie, entraînant rapidement la mort. C'est ce qui résulte de nombreuses expériences parmi lesquelles il convient de mentionner celles de Delezenne.

(1) H. Roger. *Introduction à l'étude de la Médecine*, 1re éd., Paris, 1899, pp. 480-486 ; 8e éd., 1926, pp. 392-395.

Malheureusement les sérums ainsi préparés ne sont pas absolument spécifiques ; ils lèsent d'autres organes et spécialement le rein. Réciproquement, les sérums néphrotoxiques lèsent le foie. Ces effets complexes ont été attribués au sang que les organes renferment (Pearse). Il faut donc commencer par un lavage préalable. C'est ce qu'ont fait Bierry, Pettit et Schaeffer : ils ont utilisé soit les extraits d'organes lavés, soit les nucléoprotéides. Les altérations n'ont pas encore été nettement spécifiques : bien que prédominant sur le foie, elles n'épargnaient pas le rein. Ce qui est encore plus grave, c'est que les nucléoprotéides extraites de la levure de bière jouissent de propriétés analogues. On voit donc que la méthode est loin de donner les résultats qu'on en espérait.

XXV

L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Depuis que se sont précisées nos connaissances sur le rôle dévolu au foie dans l'arrêt et la transformation des matières toxiques, nous avons pu saisir le mécanisme des troubles qui surviennent au cours des affections hépatiques.

Bien des manifestations cliniques s'expliquent par une auto-intoxication. Elles sont comparables à celles qu'on observe au cours des affections rénales. On dit depuis longtemps que l'ictère grave, l'expression la plus haute de l'insuffisance hépatique, est au foie ce que l'urémie est au rein. Les deux syndromes traduisent une auto-intoxication par l'insuffisance de l'organe chargé de détruire ou d'éliminer les poisons.

Afin de mieux étudier le mécanisme du processus on a pratiqué sur les animaux l'extirpation soit des reins, soit du foie. Mais les phénomènes qui se produisent dans ces conditions diffèrent totalement de ceux qu'on observe quand les organes sont lésés. L'ablation des deux reins provoque le développement de troubles qui ne reproduisent pas le tableau complexe de l'urémie ; l'ablation du foie est suivie d'accidents rapidement mortels, qui n'ont qu'une lointaine ressemblance avec les manifestations multiformes de l'insuffisance hépatique.

Pour reproduire expérimentalement le grand syndrome de l'insuffisance hépatique, on dispose actuellement de plusieurs méthodes. On peut pratiquer sur des Chiens la fistule porto-cave. On observe alors des manifestations nerveuses fort curieuses, qui ont été admirablement

décrites par Pavlov et ses collaborateurs et attribuées par eux à l'action du carbamate d'ammonium. Ils atteignent leur plus grande intensité quand on donne une alimentation carnée. On voit alors les animaux, de doux et obéissants qu'ils étaient, devenir méchants et entêtés ; dans quelques cas, ils sont tellement furieux qu'ils ne laissent pas approcher le garçon chargé de leur apporter la nourriture ; d'autres marchent continuellement, montent aux murs, rongent tout ce qu'ils trouvent, puis sont pris de convulsions cloniques et tétaniques. A la suite de ces attaques, ils conservent une démarche chancelante ou ataxique ; parfois ils deviennent aveugles et analgésiques. Ces manifestations nerveuses et mentales sont d'autant plus intéressantes que depuis longtemps les cliniciens avaient insisté sur le rôle des altérations du foie dans la genèse du délire et avaient décrit une folie hépatique, mise en parallèle avec la folie brightique.

On peut étudier l'insuffisance hépatique en détruisant les cellules au moyen d'agents chimiques injectés dans les voies biliaires. Pick employait de l'acide sulfurique dilué qu'il introduisait par le canal cholédoque. Denys et Strubbe utilisèrent l'acide acétique qui donne d'excellents résultats. La survie a été chez les Chiens de 12 heures en moyenne dans les expériences de Denys et Strubbe, de 24 à 48 heures, dans celles de Pick. Les symptômes observés ont été semblables dans tous les cas ; d'abord les animaux paraissent peu incommodés ; puis, au bout de 10 à 20 heures, ils s'affaiblissent, tombent dans le coma et succombent après avoir eu quelques convulsions terminales. Les Lapins sont morts rapidement en 6 ou 7 heures dans les expériences de Pick ; dans les expériences que nous avons faites, la survie a varié, suivant la dilution employée, de 12 à 72 heures ; les animaux ont succombé dans l'anéantissement après quelques convulsions terminales, ayant eu un abaissement progressif de la température qui peut tomber à 31° et même à 27° ou à 26°.

On peut encore provoquer une insuffisance aiguë en utilisant certains poisons, comme le phosphore et le chloroforme, qui déterminent une dégénérescence massive des cellules hépatiques ou en employant du sérum cytolytique. Mais l'action des uns et des autres n'est pas absolument spécifique et, en même temps que le foie, atteint divers organes, surtout le rein.

L'insuffisance hépatique est réalisée en clinique par le syndrome de l'*ictère grave*, dont on peut admettre trois grandes variétés : l'ictère grave infectieux, localisation hépatique primitive ou secondaire d'une infection plus ou moins bien déterminée ; l'ictère grave toxique, qui se produit quand un poison, comme le phosphore, a lésé les cellules hépatiques ; l'ictère grave secondaire, qui vient terminer la plupart des affections du foie.

Ces trois variétés, dont l'étiologie est bien différente, sont réunies par un lien pathogénique, la destruction des cellules. Leurs symptômes sont analogues parce qu'ils traduisent l'auto-intoxication consécutive à

l'insuffisance hépatique. Malgré la multiplicité de ses causes, l'ictère grave constitue une véritable entité clinique, dont on a pu comprendre le mécanisme, depuis qu'on connaît l'action du foie sur les poisons.

Les poisons qui ne sont plus arrêtés et transformés par le foie, sont rejetés par l'urine. L'augmentation de la toxicité urinaire, dans les cas d'insuffisance hépatique, est la véritable sauvegarde de l'économie. Pour que les accidents de l'auto-intoxication soient évités, il faut que le rein reste perméable. Or, cette glande peut s'altérer à son tour ; quelquefois elle est frappée en même temps que le foie par la même cause qui agit sur les deux organes ; c'est ce qu'on observe dans quelques empoisonnements, l'intoxication phosphorée par exemple ; dans nombre de maladies infectieuses et, particulièrement, dans l'ictère grave primitif. La synergie qui existe entre le rein et le foie intervient encore dans les cas où un ictère catarrhal se développe au cours d'une néphrite chronique : les accidents graves ne tardent pas à apparaître. Mais généralement c'est l'inverse qui se produit, l'affection hépatique entraîne une affection rénale. Les expériences de Gouget ont mis le fait en évidence : elles démontrent la fréquence des lésions du rein consécutives aux lésions du foie.

L'ictère peut jouer un rôle dans la genèse des accidents. Mais ce rôle est bien différent de celui qu'on lui avait attribué autrefois. Il intervient simplement en ajoutant une source nouvelle d'auto-intoxication.

Resterait à déterminer quels sont les poisons qui agissent. Nous sommes sur ce point assez peu avancés. Nous savons seulement que l'insuffisance hépatique provoque une intoxication complexe, puisque le foie agit sur la presque totalité des substances organiques, introduites ou formées dans l'organisme. Ce sont surtout les matières azotées qui interviennent. Pavlov incriminait le carbamate d'ammonium. En supposant même, ce qui n'est pas prouvé, que ce corps se produise dans l'organisme, il est impossible d'expliquer une intoxication aussi multiforme par l'action d'une seule substance. L'insuffisance hépatique, comme l'insuffisance rénale, est une intoxication complexe. Nous pouvons seulement entrevoir le rôle de l'ammoniac, déterminant une alcalose anormale, des amino-acides, des polypeptides, des peptones, et des albumines mal élaborées. Mais nous savons actuellement que l'action du foie sur les matières azotées, comme sur les différentes substances toxiques, est liée à sa fonction glycogénique. Nous sommes ainsi conduits à une conception nouvelle de l'insuffisance hépatique. A cette expression un peu vague nous pouvons substituer celle, plus conforme aux acquisitions modernes, de *syndrome d'hypoglycogénie hépatique*. Nous pouvons encore, puisque l'insuffisance glycogénique aboutit à l'auto-intoxication, accepter l'expression d'*intoxication glycoprive*, proposée par Fischler (1). Pour provoquer le syndrome, Fischler opère sur des Chiens auxquels il a pratiqué une fistule porto-

(1) F. Fischler. *Physiologie und Pathologie der Leber*, Berlin, 1916 ; 2e éd., 1925.

cave et qu'il soumet au jeûne, injectant ensuite de la phlorizoside. Dans ces conditions, il observe une évolution grave, liée à la disparition plus ou moins complète du glycogène et aboutissant rapidement à la mort. Mais quand l'animal semble sur le point de succomber, il suffit de lui injecter du glucose dans les veines pour le voir se rétablir. Ces résultats cadrent parfaitement avec les recherches de Mann et Magath sur les accidents consécutifs à l'extirpation totale du foie et mettent bien en évidence le rôle primordial de la fonction glycogénique.

Une étude parallèle des troubles et des lésions de l'insuffisance hépatique a été faite par plusieurs expérimentateurs. C'est ainsi que Sabrazès, de Grailly et Dervillée (1) ayant fait ingérer à des Lapins, pendant 3 jours consécutifs, 10 centimètres cubes de lait additionné de 15 gouttes d'alcool à 95° et de 2 gouttes de chloroforme, ont constaté, 15 jours plus tard, une dislocation des travées, un aspect flou chromophobe du cytoplasme des cellules et une grande raréfaction du glycogène, qui est parfois en dehors des cellules sous forme de boules ou de plaques. L'administration, pendant 3 jours, d'une cuillerée à café de jus de viande crue de Mouton, produit des troubles analogues. Une nouvelle biopsie au bout d'un mois de régime normal montre le retour au taux physiologique de la teneur en glycogène. Ces intoxications légères et ces ingestions d'aliments insolites ne suscitent donc pas de lésions cellulaires irrémédiables dans un organe doué d'une capacité de régénération bien connue.

En étudiant les cellules hépatiques au moyen de biopsies pratiquées sur l'Homme, de Grailly a pu établir un parallélisme entre l'atteinte du glycogène et l'insuffisance du foie. Celle-ci apparaît dès que se produit une diminution du glycogène. En même temps se développent des altérations du chondriome, bien décrites par Kenkoo Taniguchi.

Les constatations faites par les expérimentateurs comportent une importante déduction clinique, la nécessité de combattre l'insuffisance hépatique par la médication glucosée. Mais l'ingestion des féculents et des sucres ou l'injection de glucose est souvent insuffisante. Il faut administrer en même temps glucose et insuline : la « *glucose-insulin-therapy* » (Richter) protège ou reconstitue le parenchyme hépatique. De nombreux faits expérimentaux et cliniques confirment les bons effets de cette thérapeutique. Bollman et Mann ont pratiqué la ligature du canal cholédoque sur un certain nombre de Chiens : ceux qui recevaient un régime alimentaire riche en glucides ont survécu beaucoup plus longtemps que ceux qui recevaient un régime mixte ; le régime carné précipitait la marche des accidents et entraînait une mort rapide. Davies et Whipple ont constaté que la régénération du tissu hépatique, après intoxication par le chloroforme, s'accomplit beaucoup mieux si l'on fait

(1) J. Sabrazès, R. de Grailly et P. Dervillée, Recherches expérimentales sur la teneur en glycogène des cellules hépatiques après ingestion de substances insolites et toxiques. *Soc. de Biologie*, 1937, t. CXXV, pp. 645-648.

ingérer chaque jour une forte dose de glucides. Ne pouvant rapporter les nombreuses recherches poursuivies sur cette importante question, je signalerai seulement les observations de Miasnikow, qui a traité huit cas désespérés d'ictère grave par des injections intraveineuses d'une solution de glucose à 8 o/o : il a obtenu cinq guérisons (1).

D'après Mario Protti, des troubles hépatiques expliqueraient l'action toxique des arsénobenzènes. On éviterait les accidents en prescrivant pendant 3 ou 4 jours un régime riche en glucides et en injectant en même temps 40 unités d'insuline.

Insuffisance hépatique par surcharge glycogénique ou lipidique. — Des recherches cliniques ont fait connaître une affection curieuse dont l'étude présente un intérêt considérable pour la physiologie. Les observations successives de Parnass et Wagner (1925), Snapper et von Creveld (1928), appelèrent l'attention sur une maladie du premier âge, vraisemblablement congénitale et souvent familiale, caractérisée par une hépatomégalie énorme s'accompagnant parfois de diabète. La nature de la maladie fut démontrée par Gierke (1929), l'hypertrophie du foie est due à une surcharge glycogénique. Debré et Sémelaigne (1934) observèrent des cas analogues, mais au lieu d'une surcharge glycogénique, ils trouvèrent une surcharge graisseuse. Entre ces deux types existent des transitions : il y a, à la fois, surcharge graisseuse et glycogénique. Debré (2) propose de réunir l'ensemble de ces faits sous le nom de *polycorie* (πολύς, beaucoup ; κορός, satiété).

Cette curieuse affection, dénommée maladie de v. Creweld et, plus souvent, maladie de Gierke, est essentiellement caractérisée par un retard de croissance ; une hépatomégalie avec infiltration massive par des substances que le foie met en réserve, glycogène ou graisse ; une impossibilité pour l'organisme de mobiliser les réserves, d'où le nom d'*hépatargie*, proposé par Quincke (ἧπαρ, foie ; ἀργία, inaction). Le glycogène est stable ; la glycogénolyse est diminuée et, après la mort, la transformation en sucre ne se produit pas. L'insuffisance de la glycogénolyse explique l'hypoglycémie, la sensibilité très grande à l'insuline, la résistance à l'action de l'adrénaline, qui est incapable de mobiliser le glycogène. Le syndrome humoral est complété par l'acétonémie et par une lipémie assez élevée.

Malgré l'infiltration massive du parenchyme, les cellules hépatiques fonctionnent assez bien. Aussi n'observe-t-on presque pas de manifestations cliniques.

Le point de départ de ce curieux état morbide est mal connu. Il semble rationnel d'invoquer un trouble primitif des glandes endocrines, probablement de l'hypophyse.

(1) Miasnikow. Traitement des formes graves de l'hépatite parenchymateuse aiguë par le glucose. *Walchebrraia Gazetta, Leningrad*, 1930, n° 11.

(2) R. Debré. Les Polycories. *La Presse méd.*, 1935, pp. 801-803. — R. Debré et G. Sémelaigne. L'hépatomégalie polycorique. *Ibid.*, 1935, pp. 857-860.

Insuffisance hépatique post-opératoire. — De nombreuses observations cliniques ont démontré la fréquence des troubles hépatiques et hépatico-néphritiques à la suite des interventions chirurgicales.

Une distinction fondamentale doit être faite. Dans un certain nombre de cas, les accidents sont dus au chloroforme. L'action nocive de cet anesthésique a été mise hors de doute par l'expérimentation. Nous avons déjà parlé des troubles et des lésions qu'il provoque : dégénérescence graisseuse et parfois nécrose des cellules hépatiques, se traduisant cliniquement par un ictère qui débute au bout de 24 heures et peut revêtir l'aspect et suivre l'évolution de l'ictère grave. Les chirurgiens anglais ont prôné l'ingestion de féculents quelques heures avant l'opération, dans le but d'augmenter la teneur en glycogène et, conséquemment, la résistance de la cellule.

Dans les cas où une tare hépatique prédispose au développement de l'ictère grave, il est indiqué d'utiliser l'éther. Cette substance ne trouble presque pas le fonctionnement hépatique. Chevrier signale seulement un certain degré d'hyperbilirubinémie.

L'acte opératoire lui-même déclenche une série de troubles, relevant tous d'une insuffisance hépatique et, secondairement, d'une lésion rénale. Dans les cas légers, les manifestations cliniques sont nulles et les troubles fonctionnels du foie ne sont révélés que par l'épreuve du rose bengale ou de la galactosurie provoquée.

Dans les formes plus sérieuses, on observe de la fièvre, de l'ictère, des troubles urinaires, diminution de la diurèse, albuminurie, œdèmes. L'examen du sang a donné des résultats fort intéressants : azotémie, signalée par Lucas-Championnière dès 1893, qui est une manifestation presque constante le lendemain des interventions chirurgicales ; l'azote non protéidique qui, à l'état normal, varie de 0,25 à 0,35 par litre de sang, peut monter à 2 grammes et 2,50. Parmi les corps azotés qui se trouvent en excès, il faut signaler les polypeptides. J. Dunan et J. Vague ont insisté sur l'augmentation de la créatinémie et de la créatininémie : la créatine s'élevant de 34 milligrammes à 47 et 60 et, dans les cas mortels, à 75 et 82 ; la créatinine de 11 milligrammes à 20 et 50 et, dans les cas mortels, à 60 et 80.

On constate en même temps une hypochlorurémie suivie d'une hypochlorurie ; une augmentation plus ou moins marquée du glucose et des corps cétoniques ; le développement de l'acidose.

Pribram a décrit les altérations provoquées par les interventions opératoires. Il y aurait tout d'abord un œdème fugace du foie, qui s'observerait d'ailleurs au cours de divers troubles digestifs, simple fluxion que l'auteur compare à l'urticaire. A un degré de plus se produit une inflammation séreuse. On peut observer ensuite une hépatite lymphangitique avec tuméfaction des ganglions périhépatiques.

Contre les accidents opératoires, on a recours aux injections de glucose. P. Duval utilise les extraits hépatiques qui font baisser le taux des polypeptides contenus dans le sang, élèvent la proportion d'urée

et augmentent la diurèse. Landsberg a obtenu aussi d'excellents résultats par les injections d'extraits hépatiques qu'il conseille à titre curatif et à titre préventif.

Insuffisance gravidique du foie. — Les modifications qui se produisent dans le foie au cours de la gestation, aboutissent fréquemment au développement d'une insuffisance plus ou moins marquée, entraînant un certain degré d'intoxication, toxémie gravidique, gestosis de Freund.

Le point de départ de l'hépatose gravidique a été placé dans des altérations du placenta et des villosités choriales. Les troubles des glandes endocrines, du foie et des reins ont été démontrés par de nombreuses recherches. Parmi celles-ci nous citerons celles de Nurnberger qui a soumis des femmes enceintes à une série d'épreuves fonctionnelles capables de déceler l'insuffisance hépatique : l'ingestion de 50 grammes de gélatine a montré un trouble dans la désintégration des acides aminés ; l'épreuve de l'insuline-glucose-eau qui consiste à injecter 20 unités d'insuline et, 20 minutes plus tard, à faire prendre 50 grammes de glucose dans 500 centimètres cubes d'eau, puis 1 litre d'eau, ne provoque pas d'hypoglycémie chez les individus normaux ; chez les femmes gravides, la teneur en glucose tombe fréquemment à 0,7 par litre et même au-dessous de 0,7. L'injection de 50 milligrammes de bilirubine montre une assez forte rétention et un retard d'élimination.

L'analyse chimique du sang et des urines permet de constater des troubles multiples qu'on peut classer de la façon suivante :

Fonctions biliaires : hématolyse et biligénie augmentées ; rétention constante (Brulé) des sels biliaires ; hyperbilirubinémie, au début et à la fin de la gestation, dans 80 à 90 o/o des cas ; urobilinurie, dans 27 à 46 o/o des cas ;

Métabolisme glucidique : glycosurie alimentaire, sans augmentation notable de la glycémie ; glycuronurie normale (Jean, Clogne, Calcaterra, Volpe), diminuant dès qu'apparaissent des manifestations de toxémie gravidique ;

Métabolisme lipidique : augmentation des lipides et surtout des lécithines et du cholestérol contenus dans le sang ; acétonurie fréquente ;

Métabolisme protidique : diminution de l'uréopoèse hépatique, surtout marquée à la fin de la gestation (Seitaro Kamata) ; augmentation de l'ammoniac, servant en partie à neutraliser l'acidose ; hyperaminoacidurie ; augmentation de la créatinine contenue dans le sang et l'urine ; créatinurie fréquente ; albuminurie fréquente.

Arrivés au terme de ce long exposé, si nous comparons ce qu'était la physiologie du foie, à l'époque de Claude Bernard, avec ce qu'elle est devenue aujourd'hui, nous ne pouvons nous défendre d'un sentiment d'admiration devant l'effort accompli par les physiologistes et l'importance des résultats obtenus. Sans remonter aussi loin, considérons simplement les progrès qui ont été effectués depuis 10 ans,

c'est-à-dire depuis l'année où fut publiée la première édition de cet article.

Des chapitres nouveaux ont été ajoutés. C'est d'abord un chapitre sur les rythmes fonctionnels du foie, qui nous expliquent bien des faits contradictoires ; c'est ensuite un chapitre sur les hydrocarbures, dont on ne soupçonnait même pas la présence dans les organismes vivants ; ce sont surtout deux chapitres sur les hormones et sur les vitamines. Nous connaissions, il y a 10 ans, les actions antagonistes de l'insuline et de l'adrénaline. Mais la question des hormones, agissant directement ou indirectement sur le foie, a pris une ampleur inattendue ; leur intervention explique la régulation des fonctions hépatiques, ainsi que l'action synergique des diverses parties de l'organisme. Nous savons aussi que le foie fabrique des hormones et des auto-hormones, dont la mieux connue a été décrite par les savants japonais sous le nom de yakriton.

L'histoire des vitamines a été rénovée par la connaissance que nous avons de leur accumulation, de leur activation et, pour quelques-unes, de leur formation dans le foie.

Tout un chapitre nouveau est né des recherches sur la fonction hématopoétique du foie, recherches qui ont abouti au traitement rationnel des anémies par l'opothérapie hépatique ou gastro-hépatique.

Beaucoup de substances, déjà connues, ont été de nouveau étudiées et les résultats qui ont été obtenus ont enrichi leur histoire de faits d'un intérêt considérable. Prenons, par exemple, le cholestérol qui était considéré comme un déchet inutile et dangereux et ne semblait bon qu'à donner naissance à des calculs biliaires. On sait aujourd'hui que le cholestérol remplit un rôle physiologique d'une importance primordiale ; on connaît sa formation dans l'organisme par cyclisation de l'acide oléique ; on a démontré ses parentés avec les acides biliaires, avec les hormones génitales, avec la cortine, avec la vitamine E, avec certains poisons des Batraciens, avec les carbures cancérigènes. Les cliniciens croyaient accomplir une œuvre utile et suffisante en en faisant faire le dosage dans le sang : les physiologistes ont transformé la question et ouvert des voies nouvelles à la pathologie.

Placé comme une barrière sur le courant sanguin de la veine porte, le foie peut être considéré comme un réservoir, un grenier et une usine. Réservoir, il retient l'eau provenant de l'alimentation et y déverse des produits qui serviront à la nutrition et aux sécrétions. Grenier, il accumule les matières organiques et minérales et, agissant comme une usine, il leur fait subir des transformations qui étaient entrevues depuis longtemps, mais n'ont été précisées qu'en ces dernières années. Car la physiologie du foie a profité de presque toutes, pour ne pas dire de toutes les découvertes de la chimie biologique. Voilà comment nous connaissons exactement la nature du glucose que le foie déverse, glucose instable et, par conséquent, utilisable, qui diffère de tous les glucides introduits dans l'alimentation. Nous possédons des renseignements précis

sur la combustion des lipides, sur les transformations des matières azotées et sur la nature des protéines élaborées dans le foie ; sur le pouvoir uréopoétique de cette glande ; sur son rôle dans la coagulation du sang, dont l'étude a été complétée par la découverte de l'héparine ; sur la fonction thiopexique et sur l'importance du glutathion. En même temps, les physiologistes ont complété nos connaissances sur le glycogène hépatique ; ils ont montré que cette substance intervient constamment au cours des transformations chimiques qui se passent dans le foie, donnant ainsi une ampleur inattendue à la grande découverte de Claude Bernard.

Les progrès de la physiologie comportent de nombreuses applications médicales. Car, on ne saurait trop le répéter, c'est la physiologie qui, avec la chimie et la physique biologiques, doit servir de point de départ et de point d'appui à toutes les études cliniques. Or la physiologie a démontré la solidarité des diverses parties de l'organisme, leur synergie et leur collaboration. Elle a précisé la nature des mutations chimiques qui s'y produisent et a mis en vedette le rôle de la glande hépatique qui en dirige le fonctionnement et en assure la coordination. Voilà comment le foie mérite d'être dénommé le laboratoire central de l'organisme.

PHYSIOLOGIE DE LA VÉSICULE
ET DES
VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES

Par

M. CHIRAY
Professeur à la Faculté
de Médecine de Paris

et

I. PAVEL
Maître de Conférences à la Faculté
de Médecine de Bucarest

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES A L'ÉTAT NORMAL

La vésicule biliaire, dont la pathologie a été, au cours des dernières années, considérablement remaniée et précisée, restait jusqu'à une époque relativement récente, un des rares organes de l'économie qui n'avait pas sa physiologie nettement établie. Il n'en est plus de même à l'heure actuelle et de très nombreux travaux, parus tant en France qu'à l'étranger, ont permis de préciser et de compléter la conception initiale des physiologistes qui, depuis longtemps, considéraient le cholécyste uniquement comme un réservoir où la bile s'accumule dans l'intervalle des digestions pour être déversée dans le duodénum au moment du passage du chyme gastrique. Rappelons que l'opinion précitée a trouvé une base solide dans les travaux de Doyon qui a démontré la contractilité de ce réservoir et, par conséquent, son active intervention dans l'excrétion. Malheureusement cette notion, trop discrètement exposée, semble avoir peu retenu l'attention et être ensuite tombée dans l'oubli. C'est pourquoi le rôle de la vésicule a pu être de nouveau discuté à divers points de vue, les uns déniant à cet organe jusqu'au rôle de réservoir biliaire, les autres contestant même son pouvoir contractile.

La vésicule biliaire, au point de vue physiologique, n'est pas une voie biliaire comme on le dit encore aujourd'hui, mais un organe pourvu d'une action autonome. Elle exerce une série de fonctions importantes que nous étudierons successivement. Ce sont d'abord la fonction contractile et la fonction de réservoir biliaire. Ce sont, ensuite, vis-à-vis de la bile qui y est contenue, les fonctions de concentration, d'absorption et de sécrétion. Nous aurons aussi un mot à dire de la sensibilité vésiculaire.

En opposition avec cette indépendance fonctionnelle, ainsi que nous l'avons démontré ailleurs, les voies biliaires ont, en outre, une physiologie d'emprunt dépendant de la glande hépatique et du réservoir vésiculaire. Enfin le sphincter d'Oddi qui, par son siège, influence directement l'écoulement de la bile du foie et de la vésicule, exerce un rôle physiologique important dont les modifications pathologiques retiennent et retiendront de plus en plus l'attention des chercheurs.

I. — LA FONCTION DE RÉSERVOIR BILIAIRE

La fonction de la vésicule en tant que réservoir biliaire a fait l'objet de critiques qui, à un examen superficiel, paraissent de quelque poids. Mann a, dans cet ordre d'idées, tiré argument de la différence entre la quantité de bile sécrétée par le foie au cours des 24 heures et le volume de la cavité du cholécyste. Il semble, en effet, qu'il y ait quelque dysharmonie entre une sécrétion hépatique d'au moins 800 et peut-être 1.200 centimètres cubes, d'une part, et d'autre part, une capacité vésiculaire de 45 centimètres cubes environ (50 pour Piersol, 30 à 40 pour Luschka, 33 à 35 pour Krause). C. H. Mayo a soutenu que la capacité vésiculaire peut, dans le jeu physiologique normal, varier du simple au triple sans déterminer de sensation spéciale. En d'autres termes, il pense qu'elle peut être portée à 150 centimètres cubes. Nous ne saurions, quant à nous, accepter cette opinion et nous estimons que les vésicules qui atteignent un semblable volume relèvent d'états pathologiques, en particulier de la stase mécanique ou de l'atonie.

Du rapprochement des chiffres de Mann on est tenté de déduire, avec ce physiologiste, que le réservoir vésiculaire ne saurait recueillir plus de 5 o/o, peut-être même seulement 1 o/o de la bile sécrétée par le foie. S'il en était ainsi, il faut bien avouer que son rôle actif apparaîtrait singulièrement réduit. Nous avons montré qu'il y a dans ce raisonnement simpliste une mauvaise interprétation des faits. Il ne faut pas oublier d'abord que la sécrétion nycthémérale du foie est essentiellement discontinue et qu'en particulier elle augmente au cours de la digestion sous l'influence de la sécrétine, comme l'ont observé Bayliss et Starling. A ce moment, le sphincter d'Oddi, largement ouvert, donne libre cours

au flux hépatique et la bile excrétée dans ces conditions ne saurait entrer en ligne de compte dans la quantité que la vésicule biliaire est susceptible de collecter. Une seconde considération a plus d'importance. Dans les pays civilisés, et c'est sur les sujets de ces pays qu'ont porté les recherches relatives à la quantité de bile sécrétée et à la capacité vésiculaire, l'homme divise sa nourriture quotidienne en trois repas. C'est dire qu'à trois reprises, dans les 24 heures, la vésicule déverse son contenu dans le duodénum et qu'à trois reprises elle peut recevoir à nouveau une certaine quantité de bile dans sa cavité. Si l'on ajoute à ceci le fait que le cholécyste concentre cette bile par absorption d'eau et la réduit des deux tiers et peut-être des trois quarts de son volume, on se rend compte que la quantité qui passe par la vésicule est proportionnellement bien plus importante que ne le montrent les calculs de Mann. Nous ne pensons pas d'ailleurs qu'il soit possible de chiffrer exactement le rapport entre la sécrétion hépatique et la quantité de bile qui passe par la vésicule. Il entre trop d'inconnues dans ce problème, en particulier le taux et les fluctuations de la sécrétion suivant les régimes, la capacité variable du cholécyste, l'inconstance de son pouvoir concentrateur et, *last not least*, de sa puissance contractile.

En somme, il ne nous paraît pas douteux que la vésicule, malgré sa faible capacité de 30 à 50 centicubes, peut remplir efficacement son rôle de réservoir biliaire, qui est avant tout, comme nous l'avons vu, un réservoir contractile dont la fonction passe par deux étapes sans cesse alternantes. Tantôt c'est la phase passive qui commence au moment où, après la digestion duodénale, le sphincter d'Oddi fermé détermine le reflux biliaire vers le cholécyste inerte. Tantôt vient la phase active qui commence au début de la digestion duodénale suivante, quand le réservoir biliaire projette son contenu dans l'intestin sous l'influence des actions diverses que nous aurons à étudier.

La distension extrême du cholécyste arrêterait, d'après certains auteurs, la sécrétion biliaire du foie. Il est plus probable que cet arrêt tient moins à la distension du réservoir qu'à la pression dans les canaux de la bile qui arrive à dépasser dans ces conditions la pression sécrétoire du foie.

II. — LA FONCTION CONTRACTILE DE LA VÉSICULE

La contractilité est la fonction fondamentale de la vésicule et peut-être celle qui mérite d'être plus particulièrement étudiée. Après avoir montré qu'anatomiquement cette fonction est indiscutable, nous ferons la critique des théories et expériences contraires à cette notion. Puis nous exposerons les preuves de la contractilité vésiculaire tirées de l'étude de la vésicule séparée du corps ou de l'observation sur l'homme ou l'animal vivant.

Cette étude de la contractilité pose la question du vidage de la vésicule et, à ce sujet, nous envisagerons le rôle des voies biliaires extra-hépatiques, des sphincters cystiques et cholédociques en particulier. En conclusion de ces différents exposés, nous préciserons les notions acquises sur le vidage alimentaire et le vidage pharmacodynamique de la vésicule.

C'est à propos de la contractilité vésiculaire que nous aurons à dire ce que l'on sait actuellement de son innervation.

L'importance de la fonction contractile de la vésicule est inscrite dans son anatomie même. Il est, en effet, indéniable que l'efficacité de la contraction vésiculaire se trouve favorisée par la disposition de ses couches musculaires qu'ont bien étudiées au point de vue histologique Ranvier, puis Doyon, sur différentes espèces d'animaux. Des recherches analogues ont été faites, d'une façon un peu superficielle d'ailleurs, sur la vésicule de l'homme par Schikinami et Hendrickson, puis reprises et complétées par Mann.

La vésicule du cobaye comprend deux plans musculaires dont l'un est accolé au péritoine et l'autre à la muqueuse. La description de ces deux couches musculaires a été fort bien faite par Ranvier. La première est formée de fibres lisses à direction transversale. « Ces fibres sont groupées en petits faisceaux de diverses grosseurs qui se placent les uns à côté des autres, non pas parallèlement, mais en divergeant un peu, de manière à s'accoler deux à deux sur un certain trajet, puis à se séparer de nouveau pour aller se joindre plus loin à d'autres faisceaux. Il en résulte une sorte de réseau à mailles ovales ou elliptiques dont le grand axe est dirigé dans le sens transversal. La couche musculaire qui se rattache au plan muqueux présente exactement en petit la même disposition. » Chez le chien la disposition semble quelque peu différente. « En effet, les muscles, au lieu de former des mailles assez régulières qui enserrent en quelque sorte toute la surface du réservoir, se groupent en faisceaux suivant un petit nombre de directions principales qui se coupent obliquement entre elles. En somme, les fibres musculaires, au lieu d'être toutes unies entre elles par l'intermédiaire de fibres anastomotiques, se portent d'un faisceau à l'autre, constituant des strates distincts de faisceaux musculaires lisses disposés parallèlement entre eux, dans l'épaisseur d'un même plan. » L'importance de la lame musculaire varie d'après l'espèce animale. Chez le chien, il y a quatre à cinq couches de fibres lisses séparées les unes des autres par des minces nappes de tissu conjonctif, tandis que, chez la carpe, on ne trouve qu'une seule couche contractile. Chez l'homme, ainsi que nous l'avons dit, on ne possède aucune description très précise. On sait seulement, d'après Schikinami et Hendrickson, que les fibres circulaires sont très prédominantes.

Cette étude d'anatomie comparée fournit une donnée importante. C'est que la couche musculaire de la vésicule a, dans toute la série animale, une disposition réticulaire avec prédominance des fibres circulaires. La disposition réticulaire est, on le sait, favorable à une rétrac-

tion sur tous les diamètres. C'est même, d'après Ranvier, « le plus parfait système au point de vue du retrait par contraction. » Il est d'ailleurs facile de mettre en évidence cette rétraction sur tous les diamètres avec certains dispositifs expérimentaux.

Comme on le voit, il n'y a pas grand fond à faire à des objections formulées au nom de l'anatomie contre la fonction contractile du cholécyste. On ne saurait accepter à cet égard les idées de Sweet qui a insisté sur la pauvreté de la tunique musculaire de la vésicule. On ne peut non plus s'arrêter à une autre objection mal fondée de Boyden, à savoir que, le tissu élastique ayant trois fois plus d'importance que le tissu musculaire dans la paroi, le rôle du réservoir biliaire doit être surtout passif.

I. — *CRITIQUE DES THÉORIES ET EXPÉRIENCES CONTRAIRES À LA NOTION DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE*

Le pouvoir contractile du cholécyste a été universellement admis par les physiologistes et les médecins à la suite des travaux de Doyon qui datent de 1893. Mais cette notion s'est trouvée fortement attaquée depuis que, en 1919, Vincent Lyon, utilisant en clinique humaine une découverte physiologique de Meltzer et Auer, a montré l'action excito-motrice exercée sur la vésicule biliaire par l'instillation intraduodénale d'une solution de sulfate de magnésie. En effet, ces travaux de Lyon n'ont pas été, du moins au début, acceptés sans résistance et les détracteurs de sa méthode en sont arrivés à faire table rase de tout ce qu'on croyait acquis avant eux sur la contractilité de la vésicule biliaire. C'était le moyen de jeter un doute sur la valeur du procédé d'exploration qui a pris en séméiologie le nom d'épreuve de Meltzer-Lyon.

a) *L'une des méthodes les plus usitées pour combattre la réalité de la contractilité du cholécyste a été l'introduction d'un colorant dans la vésicule biliaire* in situ. Ce procédé permettrait, d'après certains auteurs, de différencier sûrement la bile vésiculaire de la bile hépatique et montrerait qu'on ne peut à volonté, comme l'ont pensé Meltzer et Lyon, provoquer la contraction du cholécyste. Il a été employé primitivement par Auster et Crohn, puis repris par nombre de chercheurs, Kawashima, Diamond, Stepp et Duttman entre autres. Les colorants employés ont été le bleu de méthylène, le carmin et l'indigo-carmin. La technique habituelle a été celle qu'ont employée Auster et Crohn dans leurs expériences que nous relatons ici. Après avoir pratiqué la laparotomie chez un chien, ces auteurs injectaient dans la vésicule 2 à 5 centimètres cubes d'une solution saline à 0,9 o/o de bleu de méthylène. Puis ils incisaient le duodénum et, après y avoir introduit quelques centicubes d'une solution de sulfate de magnésie, observaient l'écoulement de la bile. Dans ces conditions, ils constataient que le flot biliaire augmente.

Bien plus, dans certains cas où avant l'introduction du sulfate de magnésie, il n'y avait pas d'écoulement, celui-ci apparaissait après l'injection. Mais, à aucun moment et chez aucun des huit chiens sur lesquels portait cette expérience, la bile bleue ne s'écoulait dans le duodénum. Deux autres chiens dans les vésicules desquels les auteurs avaient introduit une suspension de carmin donnèrent des résultats tout aussi négatifs.

Pour déterminer la valeur de ces expériences, il nous a semblé que devait être discutée une importante question préalable, celle de la diffusibilité des colorants injectés dans la bile. Afin de la résoudre nous avons mis dans des tubes à essai 2 centimètres cubes des colorants ci-dessus désignés au contact de 10 centimètres cubes de bile. Nous avons constaté, non sans étonnement, que ces produits n'ont aucune tendance à se mélanger avec la bile. Si même, à l'aide d'une aiguille, on trace une traînée de colorant du fond du tube à la surface, celle-ci reste isolée au milieu de la bile de couleur jaune d'or. Si, dans une autre expérience, on met les colorants au fond des tubes, on voit qu'ils tendent à monter, le bleu de méthylène plus vite, le carmin plus lentement, si bien qu'après quelques heures de repos, on les trouve à la surface tandis que la bile sous-jacente reste non colorée. De ces constatations, il est facile de déduire que, si l'on introduit 2 à 5 centimètres cubes de colorant dans une vésicule contenant environ 15 à 20 centimètres cubes de bile, si surtout l'injection est faite au niveau du fond qui est la partie la plus accessible, on court les plus grands risques de ne récolter, même après une contraction vésiculaire, qu'une bile sans colorant, en particulier dans une expérience de courte durée.

Cette faute de technique a été évitée par d'autres auteurs, en particulier par Joseph Diamond qui a pris soin de remplacer la totalité de la bile par le colorant. Mais cet expérimentateur, comme les précédents et d'ailleurs comme la plupart de ceux qui ont employé le procédé des injections colorantes intravésiculaires, incise la paroi duodénale afin d'observer l'écoulement de la bile au niveau de l'ouverture du cholédoque. Il y a là, nous semble-t-il, une autre erreur de technique qui compromet la valeur de ces recherches. Pour qu'un réflexe se produise dans les conditions normales, il faut, en effet, que soit respectée l'intégrité anatomique de la région ou de l'organe, siège du réflexe. Il est, en particulier nécessaire, non seulement que la voie de départ dudit réflexe ne soit pas supprimée, mais encore qu'elle ne reçoive pas des excitations anormales. Or il n'en est pas ainsi dans les expériences ci-dessus rapportées et nous ignorons les conséquences du traumatisme duodénal sur le réflexe étudié. Assurément Auster et Crohn mentionnent le relâchement du sphincter d'Oddi, ce qui montre qu'il n'y a pas de spasme duodénal réactionnel. Mais ils ne s'inquiètent pas de savoir si le réflexe portant sur la contraction vésiculaire n'a pas été vicié du fait de l'incision pratiquée dans la paroi duodénale au niveau et à côté du sphincter d'Oddi. Ce qui donne du poids à cette critique, c'est que Stepp et Duttman, répétant l'expérience de Auster et Crohn mais sans

léser le duodénum, ont obtenu, après l'injection de sulfate de magnésie, une bile colorée en bleu et par conséquent une contraction vésiculaire incontestable. Ces auteurs, pour récolter la bile duodénale, poussent, à la faveur d'une fistule gastrique, une sonde dans le duodénum et respectent ainsi complètement les voies nerveuses du réflexe duodéno-vésiculaire.

Une autre objection pourrait être faite contre les expériences que nous critiquons. Elle a trait à l'action exercée par l'anesthésie sur les réflexes. Il est bon de rappeler ici qu'en réalité ceux-ci se comportent de façon très variable en cette occurrence. Cela explique sans doute l'irrégularité des constatations expérimentales faites sur les chiens endormis relativement à la contraction vésiculaire provoquée par excitation duodénale et rend compte des résultats divergents sur lesquels nous reviendrons dans un instant. L'influence probable de l'anesthésie sur le réflexe provoquant la contraction vésiculaire a conduit Diamond en Nord-Amérique et Kawashima de Kyoto, à reprendre les recherches ci-dessus mentionnées non plus dans une expérience rapide, mais dans des épreuves de longue durée. Après avoir ouvert l'abdomen, ils ont introduit dans la vésicule biliaire un colorant, carmin pour Diamond, indigo-carmin pour Kawashima et ont établi en même temps une fistule duodénale au niveau de l'ampoule de Vater. Sur les animaux ainsi préparés, ils pratiquaient l'épreuve de Meltzer-Lyon, soit dès le deuxième jour (Kawashima), soit même un mois après (Diamond). Jamais dans ces conditions ils n'ont pu obtenir la bile artificiellement colorée. Notre conviction ne saurait être entraînée par ces expériences, quelque ingénieuses qu'elles soient au point de vue des précautions prises contre l'influence de l'anesthésie sur le blocage des réflexes. Elles restent, en effet, passibles de l'objection basée sur le rôle du traumatisme chirurgical qui bouleverse le réflexe duodéno-vésiculaire étudié.

Plus récemment, Mann a entrepris certaines recherches du même ordre à l'aide du rose bengale injecté dans le sang et a constaté que, dans ces conditions le colorant passe au bout de 5 minutes dans la vésicule et qu'après 1 heure il y a pénétré dans la proportion de 50 o/o. Il s'élimine ensuite lentement, car on le retrouve 6 jours après l'injection chez un chien et 10 jours après chez l'autre. Cette longue persistance pourrait faire douter de la contraction vésiculaire, puisqu'on ne saurait invoquer ici ni le rôle inhibiteur de l'anesthésie, ni l'action perturbatrice d'un traumatisme local. Mais nous nous demandons dans quelle mesure la vésicule n'est pas progressivement rechargée par le colorant déversé dans l'intestin au fur et à mesure des contractions vésiculaires, puis réabsorbé et ramené au foie qui le fait repasser dans le courant biliaire.

b) *Une autre théorie opposée à la contractilité vésiculaire est celle du vidage respiratoire du cholécyste.* Cette conception d'après laquelle l'évacuation vésiculaire serait purement passive a été défendue par Winkelstein. Cet auteur fixe quatre petits morceaux d'argent sur la paroi antérieure de la vésicule d'un chien en les disposant en

carré et, une fois le traumatisme opératoire guéri, étudie à l'aide de rayons X les variations réciproques de ces quatre index. Dans ces conditions l'auteur n'a pu voir aucun rapprochement, soit pendant le jeûne, soit au cours de la digestion. Au contraire, les index s'assemblent d'une façon régulière à la fin de chaque inspiration. Sur ces constatations, Winkelstein et Ashner ont nié la contraction vésiculaire et admis que le vidage de la vésicule est une opération passive liée aux variations rythmiques de la pression abdominale sous l'influence des mouvements respiratoires.

Pour confirmer leur théorie respiratoire de l'évacuation biliaire les auteurs ont procédé à d'autres expériences après avoir pris des dispositions expérimentales nécessaires à la mesure de la pression intravésiculaire. Ils affirment que les diverses excitations électriques ou chimiques (pilocarpine, adrénaline) ne sont pas suivies de la pénétration d'une bile sombre dans l'intestin et ne déterminent pas une contraction vésiculaire. Ils ont, en outre, constaté que la pression cholédocique reste aux environs de 60 à 70 millimètres de bile avec de faibles variations, tandis que le sphincter peut normalement résister à 120 à 130 millimètres de solution saline. Seules les actions abaissant le tonus du sphincter pourraient donc provoquer le passage de la bile dans le duodénum à la faveur de la pression vésiculaire inspiratoire ; ainsi agiraient le chyme gastrique ou le sulfate de magnésie. Quand le sphincter d'Oddi se trouve un peu relâché par le passage du chyme ou par une action nerveuse quelconque, la pression abdominale à l'inspiration projetterait la bile vésiculaire dans le duodénum.

Cette théorie de l'évacuation biliaire passive sous l'influence de la pression inspiratoire développée dans l'abdomen n'est pas nouvelle et a été déjà soutenue autrefois par Cannon et par plusieurs autres. Il y a plus de 40 ans, Doyon écrivait à ce sujet dans son travail fondamental sur la contractilité des voies biliaires des phrases qui restent pleines d'actualité : « On reconnaîtra qu'il est peu probable que l'action du diaphragme, de l'estomac ou du duodénum, puisse s'exercer sur la vésicule ou les voies biliaires d'une manière efficace dans les conditions physiologiques normales. On ne comprendrait pas, du reste, qu'il puisse en être ainsi. Comment admettre qu'à chaque secousse un peu vive, la bile soit déversée en plus grande abondance dans le duodénum. Le fonctionnement des organes n'est pas ainsi laissé au hasard. Aussi admettrons-nous que les voies biliaires constituent un appareil de régulation de l'excrétion de la bile ». Nous ajouterons que, parmi les auteurs qui, dans ces derniers temps, ont observé l'écoulement biliaire au niveau de la papille de Vater, aucun n'a jamais mentionné un rythme d'évacuation réglé sur les mouvements respiratoires. Si les expériences avec bile vésiculaire artificiellement colorée, expériences ci-dessus mentionnées, n'ont pas, comme le voulaient leurs auteurs, démontré l'absence de contractilité vésiculaire, du moins auraient-elles pu manifester l'action du rythme respiratoire sur l'écoulement biliaire. Il n'en a rien été

bien que les conditions expérimentales fussent, par ailleurs, favorables.

Des expériences ultérieures ont permis à Whitaker de contredire formellement cette théorie de l'évacuation vésiculaire passive sous l'influence de la pression respiratoire. L'observation d'une vésicule biliaire artificielle lui a montré qu'il n'y a aucune évacuation après le repas, ce qui montre la nécessité d'un élément actif dans ladite évacuation. Le même auteur, ayant injecté une vésicule de chat avec de l'huile iodée, a pu constater par la radiographie que ni l'inspiration, ni l'effort, ne réalisent le vidage, même quand le sphincter d'Oddi est coupé. Poter et Mann, d'une part, Mac Master, d'autre part, ont conclu à la suite de mensurations directes sur des animaux normaux que la pression respiratoire n'exerce aucun rôle sur l'évacuation de la vésicule. Enfin Higgins et Mann ont montré que chez le brochet dont la respiration se fait par branchies, sans intervention du diaphragme, la vésicule biliaire se vide aussi bien sous l'action des graisses que chez les mammifères.

c) *D'autres auteurs tels que Copher, Kodama et Graham, Burget, niant également le pouvoir contractile de la vésicule, ont admis que l'évacuation du réservoir biliaire tient principalement à la distension et à l'élasticité de sa paroi.* La fermeture du sphincter d'Oddi réalisant le remplissage du cholécyste sous pression, le relâchement du dit sphincter permettrait la rétraction et le vidage du réservoir biliaire, lequel se continuerait ensuite par le principe du siphon. Ainsi la fonction principale reviendrait au relâchement du sphincter du cholédoque. Il est probable qu'effectivement celui-ci permet l'écoulement d'une certaine partie de la bile cholécystique lorsque la vésicule est préalablement distendue, mais cela ne résume pas tout le problème. Whitaker l'a étudié au moyen de cholécystogrammes pratiqués sur des chiens à jeun, c'est-à-dire avant la vésicule distendue. Il a constaté, dans ces conditions qu'après section du sphincter du cholédoque, l'ombre vésiculaire diminue un peu de volume, mais sans disparaître complètement au cours d'une observation prolongée pendant 18 heures et même plus. Au contraire, chez les mêmes animaux, l'absorption d'un repas de graisse fait disparaître l'ombre vésiculaire de 4 à 8 heures après ledit repas. Chez des chats dont le sphincter cholédocien est coupé et la vésicule remplie sans distension par l'huile iodée, l'auteur a également constaté par les examens radiographiques que l'huile iodée reste dans la vésicule pendant 2 jours au moins, pourvu que l'animal ne soit pas nourri. Ceci prouve que ni l'élasticité vésiculaire, ni le relâchement du sphincter n'ont une importance capitale dans l'évacuation du réservoir biliaire.

Whitaker a, d'autre part, montré qu'après un repas de graisse, la vésicule se vide si complètement que pas une goutte de bile ne tombe de sa lumière. Ceci est une preuve décisive que la force élastique n'est pas ou n'est qu'accessoirement l'élément actif du vidage vésiculaire. Un tissu élastique ne peut, en effet, se rétracter que s'il est au préalable sous tension et, au surplus, les muscles lisses passent habituellement pour

être à peu près privés d'élasticité. Le vidage de la vésicule ne peut donc être obtenu que par la contraction et le tonus du muscle vésiculaire.

d) *Certains auteurs ont encore émis une autre hypothèse pour démontrer l'absence de contraction vésiculaire. Ils pensent que le courant de la bile du foie détermine le vidage du cholécyste par aspiration.* Ceci paraît peu vraisemblable. Whitaker a constaté qu'après l'administration de sels biliaires qui stimulent, comme on le sait, la sécrétion et, par conséquent, l'écoulement de la bile du foie, l'ombre vésiculaire, contrôlée par la radiographie, persiste un temps normal. De même, pendant le jeûne, quoiqu'il y ait certaines décharges de bile dans l'intestin ainsi que l'a montré Rost, l'ombre vésiculaire persiste entière pendant un certain nombre de jours. Bien plus, Menees et Robinson, Sosman, Whitaker et Edson ont vu souvent, dans ces conditions, l'ombre devenir de plus en plus dense à mesure que la vésicule se vide, et bien que le volume de la bile opaque devienne plus petit. Ceci indique que le contenu de la vésicule continue de se concentrer pendant l'évacuation, phénomène irréalisable dans le cas où le dit contenu serait incessamment dilué par un courant de bile venant du foie. Rappelons enfin que l'huile iodée peut rester plusieurs jours dans la vésicule biliaire du chat à jeun sans que puisse être démontrée aucune pénétration de bile nouvelle. Cependant, dès qu'un repas de graisse est donné, se déclenche pendant 10 à 15 minutes un écoulement ininterrompu de bile comme le montre la diminution progressive du volume de la vésicule biliaire. L'aspiration créée par le courant cholédocique ne joue donc aucun rôle. Seule entre en jeu la contraction provoquée de la vésicule.

e) *Une dernière hypothèse émise par F. Ramond et Dumitresco-Popovici envisage comme facteur déterminant dans l'évacuation de la vésicule, le vide duodénal.* Sans vouloir critiquer leurs expériences qui sont passibles des objections déjà exposées plus haut, nous dirons qu'il nous semble difficile de concevoir dans le duodénum, même au point de vue théorique, une pression négative capable de vaincre les difficultés du transit à travers le canal cystique. On ne peut oublier que le duodénum n'est pas un organe à parois rigides, susceptibles de résister à une pression négative sans se déformer et réduire à néant cette pression. En outre, il est ouvert du côté de l'estomac et du jéjunum, si bien que par cette voie la pression négative, supposée possible, serait immédiatement neutralisée. Enfin, comme l'a indiqué avec grande raison Max Levy, on ne surprend jamais, au cours du lavage duodénal, une phase de pression négative, c'est-à-dire d'aspiration duodénale à travers la sonde.

2. — *EXPÉRIENCES DÉMONTRANT LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE*

Aux expériences et théories précédentes qu'il est, comme on le voit, facile de réfuter, s'oppose la conception, classique depuis Doyon, qui attribue le vidage vésiculaire à l'action propre de sa musculature. Cette conception s'appuie sur de nombreux travaux. En dehors de nos recherches personnelles, prennent place ici celles de Lieb et Mac Whorter, de Whitaker, Boyden, Mac Master et Elman, Higgins et Mann en Nord-Amérique, de Demel et Brümmelkamp en Allemagne, de Ischiyama au Japon, Loeper, Lemaire et Tauzin, Marcotte en France.

La preuve de la contractilité vésiculaire a été donnée de différentes manières et on peut répartir en catégories distinctes les recherches qui l'ont établie, suivant qu'elles ont porté sur la vésicule séparée du corps de l'animal ou sur l'animal vivant, sur la vésicule humaine au cours des laparotomies, sur la vésicule humaine ou animale étudiée radiologiquement. Nous envisagerons ces différents travaux expérimentaux en des chapitres différents.

A. — Étude de la contractilité vésiculaire sur la vésicule séparée du corps

Ce mode d'investigations a été adopté il y a une vingtaine d'années par C. Lieb et Mac Whorter (1915), mais nous ignorions leurs travaux lorsqu'en 1924-1925 nous avons entrepris les nôtres. Presque en même temps d'ailleurs, des recherches analogues et pleinement confirmatives ont été poursuivies par Fukujiro Ischiyama au Japon. Nous croyons devoir exposer avec détails la technique et les résultats des expériences qui nous ont permis de démontrer la contraction de la vésicule extraite de l'animal, technique et résultats qui ont d'ailleurs été après nous confirmés par Dreier, Crellin et Rehfuss.

Au point de vue technique, la première difficulté réside dans l'inscription des contractions. Pour cela un fil, utilisé comme moyen de transmission, est fixé d'un côté à un levier muni d'un style inscripteur léger et sensible, tandis que, de l'autre côté, il enlace un anneau de tissu prélevé sur une vésicule biliaire et relié par ailleurs à une tige immobile. Cette dernière, la vésicule et le levier sont disposés de telle manière que le tout puisse glisser sur un support en métal. Ce dispositif permet, lorsque la vésicule est en place, de la descendre dans un vase contenant une certaine quantité de solution de Ringer dans laquelle nous avons ajouté parfois 1/3 de sang défibriné. La température est maintenue constante par un bain-marie électrique. Pour monter la vésicule, nous la prenons aussitôt qu'elle est détachée de l'animal, et, après avoir coupé rapidement le fond et le col, nous attachons, comme il a été dit plus haut, cet anneau à l'aide d'agrafes de laboratoire d'un côté au fil du levier inscripteur, de l'autre à la tige fixe. Un dispositif permet de donner au fil de transmission la tension nécessaire à la sensibilité du levier inscripteur.

Les chiens sont toujours à jeun depuis 24 heures. Cette dernière précaution peut

paraître superflue au premier abord pour des expériences *in vitro*. Néanmoins il nous semble que la paroi vésiculaire des chiens qui ont eu récemment leur repas se montre faible au point de vue des contractions. Cette observation a été confirmée par les recherches de Kalk.

La température a été presque toujours notée sur nos tracés. Quand elle n'est pas indiquée, on doit savoir qu'elle n'a pas dépassé 41°. Ce détail a son importance, car nous le verrons plus loin, la température influe grandement sur la brusquerie et l'étendue de la contraction.

Nous avons employé des vitesses variables du cylindre enregistreur, vitesses dont les principales sont approximativement les suivantes : 1 mètre en 30 secondes ; 1 mètre en 2 heures ; 1 mètre en 4 heures.

Nous envisagerons successivement :

a) *Les contractions vésiculaires spontanées ;*

b) *Les contractions vésiculaires provoquées par les agents physico-chimiques ainsi que par les agents pharmacodynamiques doués d'une action élective sur le système végétatif.*

a) ***Les contractions vésiculaires spontanées.*** — Sous le nom de contractions vésiculaires spontanées, nous entendons celles qui se produisent dans la paroi vésiculaire en dehors de toute manipulation susceptible d'augmenter le pouvoir contractile de la vésicule et, en particulier, sans aucune influence des drogues.

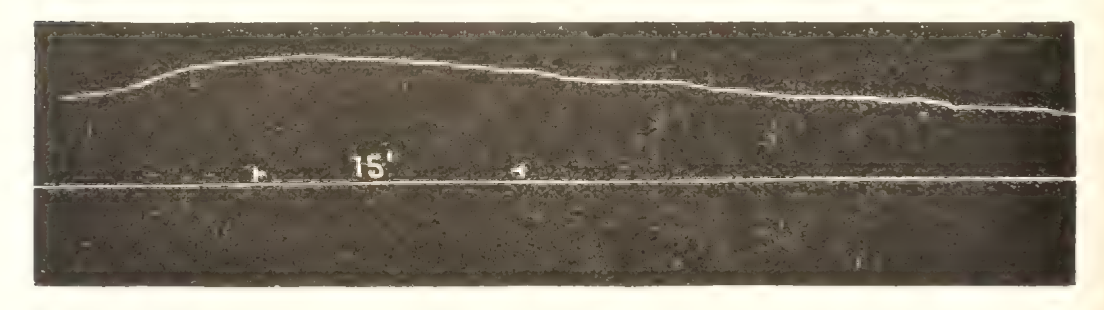


Fig. 1 (réduite de 1/3). — *Une contraction vésiculaire spontanée isolée* (seul type décrit par Doyon).

Doyon étudiant ces contractions *in vivo* a constaté sur le tracé « des ondulations qui traduisent des phases alternatives de contraction et de relâchement des parois de la vésicule ». Dans une expérience sur le chien, il a observé qu'il se produit sur le tracé deux ondulations successives, l'une, d'une durée d'une demi-heure environ, l'autre, d'une durée de 2 heures. Aussi a-t-il pu conclure que la contraction est rythmique.

Nos recherches confirment cette expérience, mais les choses ne se passent pas toujours si simplement et paraissent même habituellement plus complexes. Dans un premier groupe d'expériences, nous obtenons un tracé qui est tout à fait identique à celui de Doyon. La contraction est lente à paraître et encore plus lente à disparaître. Elle met plusieurs

dizaines de minutes à s'établir et des heures à compléter son évolution. La courbe est presque lisse, laissant cependant distinguer quelques oscillations qui sont aussi très lentes et effacées (fig. 1 et 9). Dans un autre groupe de faits les choses se présentent de façon différente. Dès le début de l'expérience, l'aiguille commence à faire de petites oscillations qui ne demandent pour s'accomplir, ni des heures, ni des minutes, mais seulement 20 ou 30 secondes. L'ascension est assez brusque et la descente plutôt lente. En d'autres termes, si 2 secondes suffisent pour la montée, il en faut 20 pour la descente. Cette première phase ne dure pas longtemps. Après quelques minutes les premières petites contractions commencent à s'effacer (fig. 2) pour faire place à une autre contraction qui bientôt ne présente plus ou presque plus d'irrégularité. A partir de ce moment, c'est en somme un tracé du premier type qu'on obtient. Dans un troisième et dernier groupe d'expériences, le tracé paraît être intermédiaire entre les deux types précédents, en ce sens que la courbe, au lieu d'être lisse comme dans le premier ou interrompue au début par de petites contractions comme dans le second, présente seulement une ligne ascendante avec aspérités plus ou moins accusées.

Fig. 2 (réduite de 1/3). — *Les contractions vésiculaires spontanées* au complet. La courbe commence sur le tracé du milieu et montre sur ce point les petites contractions (deux à trois par minute) qui s'effacent au fur et à mesure que se développe la lente contraction tonique. Le tracé se poursuit par la ligne du haut où l'on voit la même contraction continuer de se développer après 30 minutes, puis, vers le milieu, commencer à décroître. Elle finit sur la ligne du bas après 66 minutes.

Nous avions terminé ces expériences sur les contractions spontanées, quand nous avons pris connaissance du travail de Charles C. Lieb et John E. Mc Whorter. Nos conclusions confirment, à quelques détails près, les recherches de ces auteurs en ce qui concerne les contractions petites et lentes.

De ces constatations se dégage une première conclusion. La contraction vésiculaire discutée par tant d'auteurs contemporains paraît un fait indéniable. Mais les observations précitées permettent en outre de préciser l'aspect de cette contraction. Elle se présente sous deux formes. Une première, la contraction de fond, a une évolution qui se chiffre par heures, avec une ascension très lente et une descente beaucoup plus lente encore. Outre cette contraction de fond ou mieux avant son commencement, il existe un second type fait d'ondes petites et fréquentes qui demandent quelques secondes pour évoluer et ne sont apparentes que dans les 10 à 12 premières minutes de l'expérience. Passé ce délai, ces petites contractions disparaissent comme si l'état de tension doucement progressive de la vésicule finissait par les absorber.

Ces notions sont confirmées par les recherches de Fukujiro Ichiyama. D'après cet auteur, la vésicule extirpée manifeste son automatisme lorsqu'elle est plongée dans un liquide nutritif surtout s'il contient de l'oxygène. Toutefois, l'automatisme n'apparaîtrait que de 40 à 60 minutes après le séjour de la vésicule dans ledit liquide nutritif. L'optimum thermique serait à 38°. Avec les températures au-dessus de 40° et au-dessous de 36° la vésicule se relâcherait fortement. Sur le premier de ces points, nous verrons que nos expériences avec les tracés que nous présentons contredisent celles de l'auteur japonais.

Remarquons que nous avons inscrit les contractions prises sur un segment circulaire de la vésicule. Elles sont, nous l'avons vu, indéniables, mais, il faut l'avouer, d'une très petite étendue. Cette faiblesse apparaît notamment évidente, si l'on confronte, comme on le fait souvent, la contraction de la vésicule avec celle de l'intestin. Mais on ne doit pas oublier que la vésicule n'a, par comparaison avec l'intestin, qu'un faible effort à fournir. Elle contient un liquide qui peut, il est vrai, être parfois épais, mais toujours à un degré moindre que le contenu intestinal. Cette action ne saurait donc demander anatomiquement une paroi musculaire et physiologiquement une force de contraction aussi fortes que celle de l'intestin. Il y a plus, car la vésicule diffère aussi de l'intestin en ce qu'elle n'est pas un organe à double ouverture, mais à une seule, puisqu'une des extrémités de l'organe est formée par le bas-fond. Enfin il est important de rappeler la disposition réticulée du muscle vésiculaire, disposition qui donne à l'organe un pouvoir de rétraction simultanée sur tous les diamètres. De tout ceci résulte que la contraction de la vésicule, faible et beaucoup plus petite que celle de l'intestin, n'en est pas moins active, efficace et susceptible de chasser la bile par la seule issue qui lui est ouverte.

b) ***Les contractions vésiculaires provoquées par les actions physico-chimiques ainsi que par les agents pharmaco-dynamiques doués d'une action élective sur le système végétatif.*** — Comme tout organe constitué par des fibres musculaires lisses, la paroi vésiculaire peut subir des variations de son pouvoir contractile *in vitro* sous l'influence d'actions

physico-chimiques de même qu'elle peut être modifiée *in vivo* par les divers agents pathologiques. La plupart des recherches entreprises dans ce domaine par les auteurs ont été poursuivies *in vivo* et non *in vitro* comme les nôtres.

Nos observations ont été faites en inscrivant les contractions sur des vésicules plongées dans du sérum porté à des températures diverses. La contraction qui est très nette à 14° (fig. 3) s'accuse tout en gardant

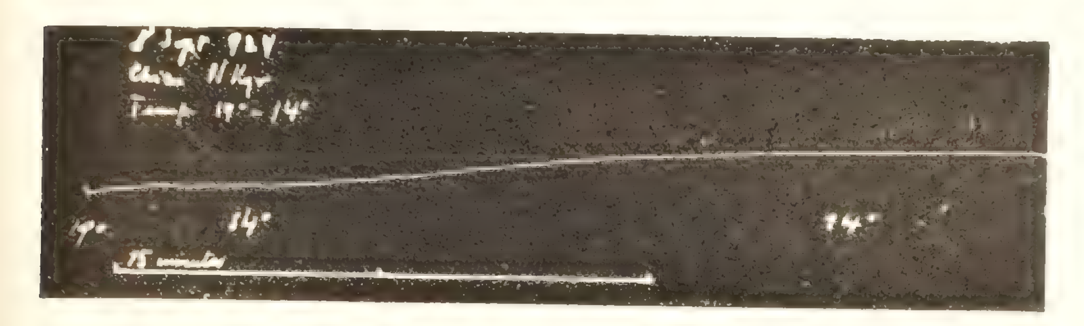


Fig. 3 (réduite de 1/3). — *Une contraction vésiculaire spontanée avec température basse.* Elle a le même type que les contractions inscrites dans les courbes précédentes à 38°.

le même type lorsque la température s'élève jusqu'aux environs de 44° à 45°. Ce ne sont d'ailleurs pas ces contractions qui nous occuperont ici, mais celles qu'on obtient à des températures plus élevées encore. Si, en effet, on atteint 46°, 47°, 48°, l'aspect du tracé change du tout au tout. Au lieu des contractions lentes que nous avons décrites dans

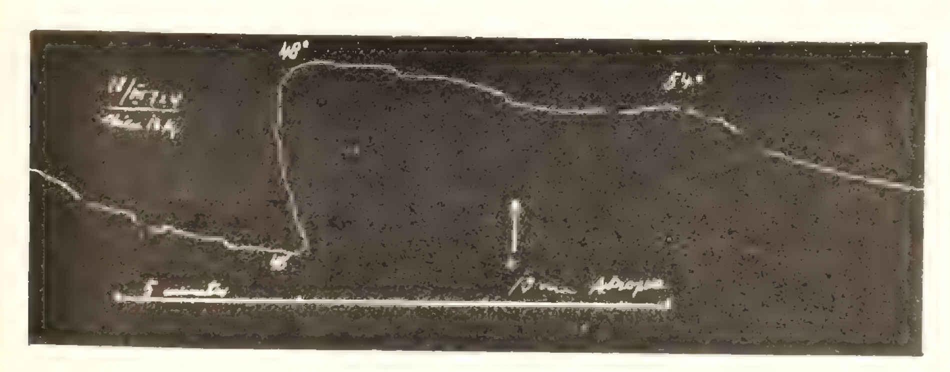


Fig. 4 (réduite de 1/[illegible]). — *Une contraction vésiculaire provoquée par l'action d'une température supérieure à 46°.* Malgré la vitesse du cylindre enregistreur qui est plus de deux fois supérieure à celle employée pour le tracé 3, la contraction vésiculaire s'inscrit ici en une ligne verticale et même légèrement oblique en arrière. La décontraction est plus prompte qu'après la contraction spontanée et l'atropine n'a aucune influence sur elle, comme le montre le tracé. Cette contraction peut être reproduite une secorde fois, mais plus petite, en élevant la température au moment de la décontraction.

le paragraphe précédent on observe, au moment où la température atteint 46°, une contraction brusque et très forte (fig. 4). L'aiguille s'élève à une hauteur qu'elle n'atteint jamais au cours de sa lente mon

tée dans la contraction habituelle et, de plus, l'ascension se fait d'une façon très rapide, quoique parfois en deux ou trois temps. Dans tous les cas, le tracé montre une ligne verticale, ou même, quand la vitesse est très lente, une ligne oblique en arrière. A cette ascension rapide fait suite une période d'ascension graduelle qui dure quelques minutes. Puis la descente commence et ramène l'aiguille au niveau du point de départ plus vite que ne le faisait la lente contraction tonique spontanée. Cette forte contraction thermique peut être reproduite plusieurs fois pendant une même expérience, mais devient de moins en moins accusée d'une fois à l'autre.



Fig. 5. — *Les cellules ganglionnaires qui assurent la contraction automatique de la vésicule* (d'après ISCHIYAMA).

L'action des hautes températures expérimentales paraît donc constituer l'un des plus forts excitants physiques, peut-être même le plus fort, de la motricité vésiculaire. Sous cette influence, en effet, le muscle du cholécyste fournit une contraction très accusée dont on ne le croirait, au premier abord, guère capable. Mais celle-ci reste d'une importance plutôt théorique, car, dans les conditions normales, *in vivo*, jamais n'intervient une pareille température. Toutefois il est intéressant de constater que la température n'influe pas sur le type de la contraction vésiculaire tant qu'elle ne dépasse pas 45°. Au-dessous de ce degré, on recueille, en effet, toujours le même type de contraction à ceci près que la réponse se montre plus accusée pour une température élevée que pour une basse.

L'action qu'ont sur la contraction vésiculaire les drogues douées d'une action élective sur le système végétatif a été étudiée avant nous, *in vitro* par Charles C. Lieb et John E. Mac Whorter. Ces auteurs pensaient, et nous avons la même conviction, qu'en utilisant *in vitro* des drogues dont l'action périphérique sur le système végétatif est établie sans conteste, on réalise des conditions aussi favorables que dans l'expérimentation *in vivo*. En cette occurrence, en effet, la perte des conditions d'observation de l'état physiologique normal est largement compensée par la certitude de déterminer une action périphérique tout à fait élective sur la vésicule.

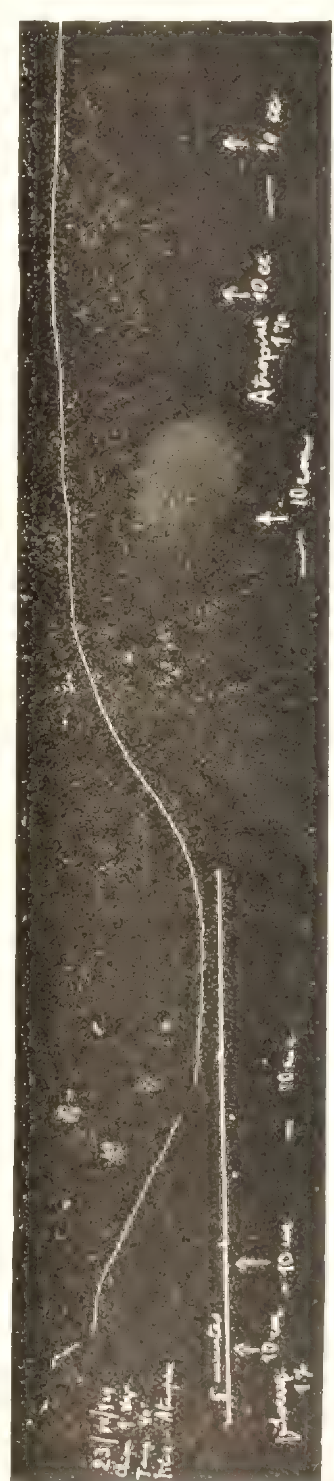


Fig. 6 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire.* Les drogues sont mélangées dans un verre avec 130 centimètres cubes de sérum. La contraction est plus prompte, plus durable et ne revient au niveau primitif qu'après 1 h. 40.

Pour ces auteurs, la *pilocarpine* augmente le tonus du muscle vésiculaire et cette augmentation peut durer un temps très long, les petites contractions disparaissant quand l'effet atteint son maximum. La *physostigmine* aurait la même action, tandis que l'*atropine* amènerait le relâchement. Celui-ci est toutefois lié au tonus de la vésicule. Si, soit spontanément, soit sous l'action d'une drogue, le tonus est élevé, le relâchement paraît très évident. Quand, au contraire, il est faible, l'atropine produit un effet petit ou nul. Ajoutons enfin que, d'après les mêmes auteurs, l'*épinéphrine* provoque le relâchement de la paroi vésiculaire et diminue l'ampleur des mouvements spontanés.

Nos propres expériences ont été poursuivies à l'aide du dispositif expérimental exposé plus haut et les doses que nous avons employées ont naturellement varié pour une même substance ; mais d'une façon générale nous nous sommes plutôt fixés aux doses fortes. Nous avons utilisé les notions que l'on doit à Danielopolu de Bucarest et à son école sur l'amphotonie des tests végétatifs et l'importance de doses par rapport à l'action obtenue. Il est regrettable qu'on n'ait pas tenu compte de ces notions dans les expériences faites *in vivo*. En tout cas, désormais, on ne pourra plus les ignorer dans des recherches de ce genre. Pour les expériences *in vitro*

l'intérêt est moins grand, étant donné que les doses employées sont toujours très fortes.

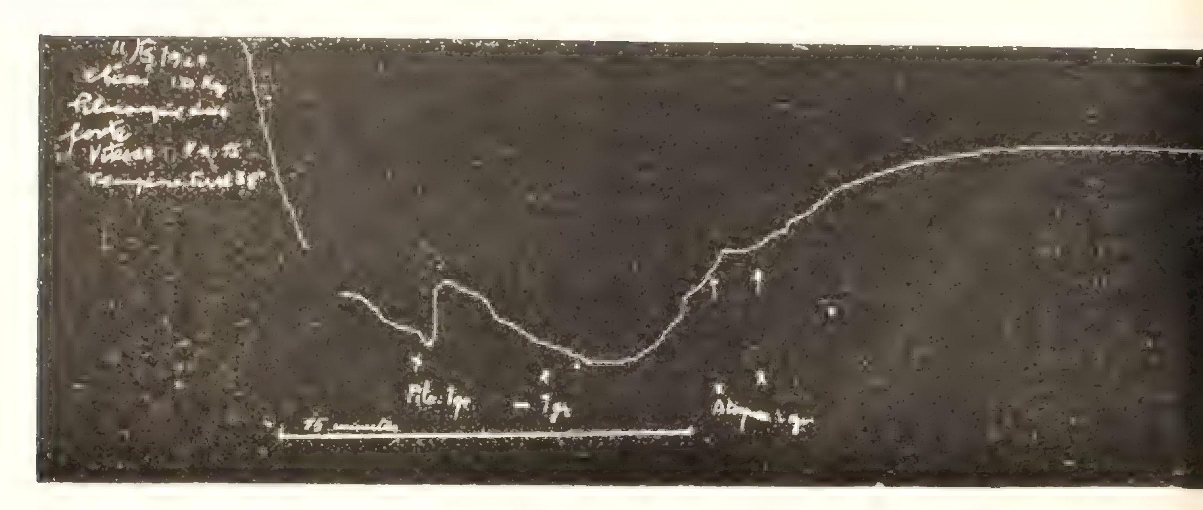


Fig. 7 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine à doses élevées sur la contraction vésiculaire.* Après une première application de la drogue apparaît une contraction brusque et forte, puis la courbe revient en 8 à 10 minutes au niveau de départ. Ensuite se développe une contraction tonique qui dure plus de 3 heures et sur cette contraction tonique l'atropine est sans action.

La *pilocarpine* nous a paru posséder une double action. Elle augmente la brusquerie, l'amplitude et la durée de la grande contraction de façon constante (fig. 6). Dans des cas rares elle provoque en outre, au début

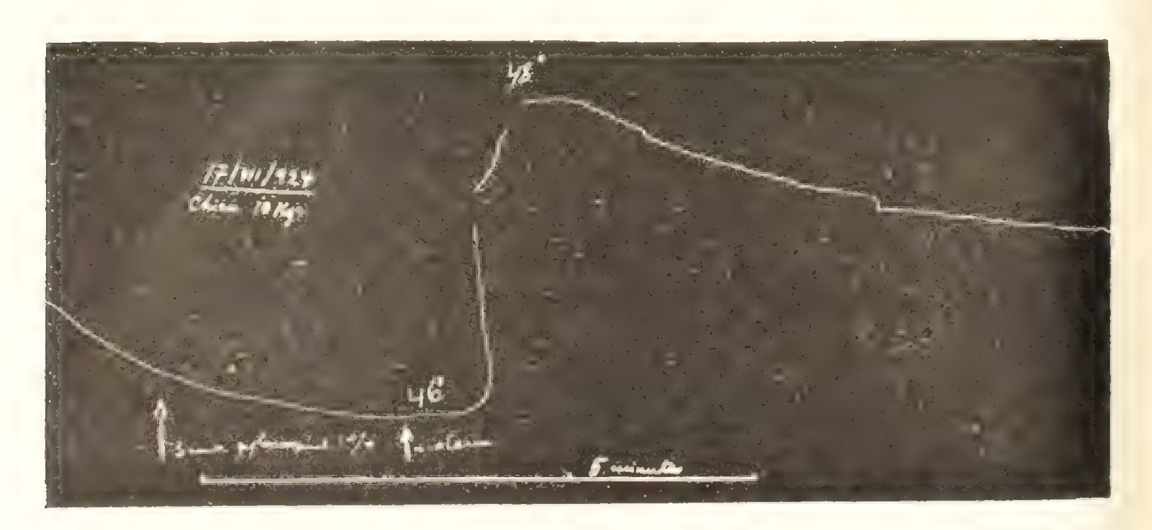


Fig. 8 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire en milieu porté à une température élevée.* Dans ces conditions, malgré l'emploi d'une faible dose de pilocarpine, on obtient avec la haute température une contraction vésiculaire très prompte et ample.

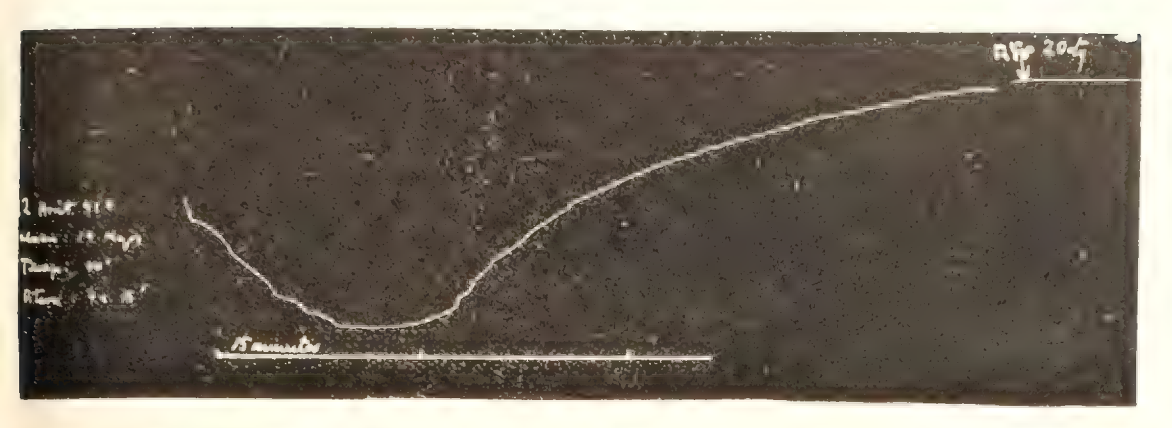


Fig. 9 (réduite de 1/2). — *Action nulle de l'atropine sur la contraction vésiculaire spontanée.*

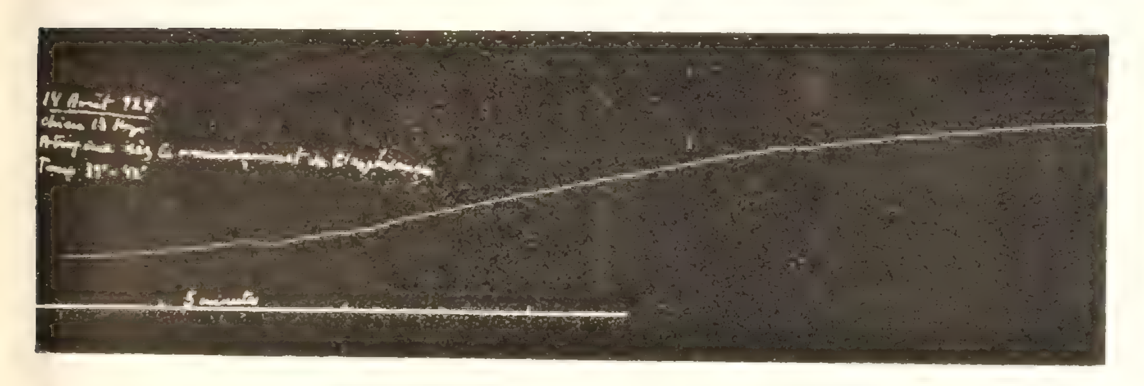


Fig. 10 (réduite de 1/3). — *Action de l'atropine et de l'adrénaline sur la contraction vésiculaire exagérée par la pilocarpine.* Malgré l'élévation des doses employées cette action reste nulle sur la contraction tonique exagérée par la pilocarpine.

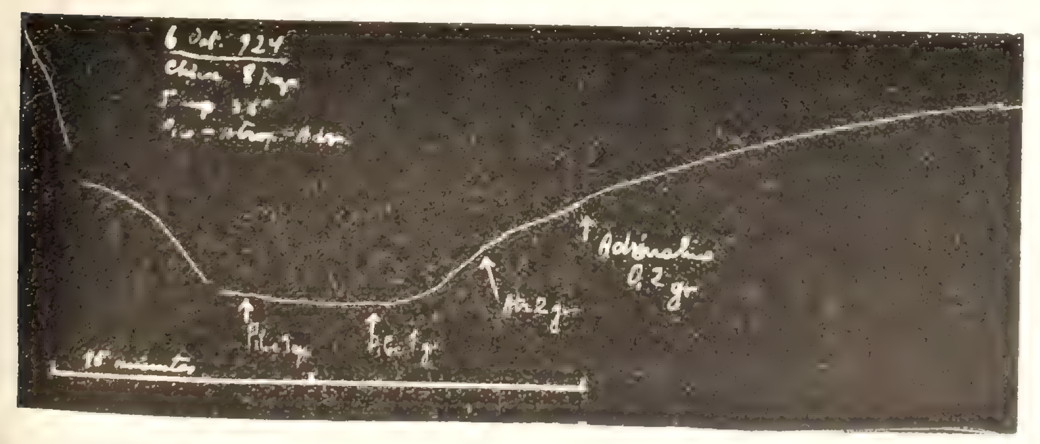


Fig. 11 (réduite de 1/2). — *Action de l'atropine sur la contraction vésiculaire.* Même lorsqu'elle est appliquée dès le commencement de l'expérience, l'atropine n'empêche pas la contraction vésiculaire.

de l'expérience, alors que la forte contraction tonique n'a pas encore eu lieu, une contraction nette et brusque qui se maintient 2 à 3 minutes puis disparaît (fig. 7). A partir de ce moment la grande contraction tonique étant déclenchée, il est impossible de reproduire la précédente sur le même tracé. Étant donnée la place que celle-ci occupe, son évolution plutôt brusque, sa brièveté relative, nous nous demandons si elle ne représente pas l'exagération d'une des petites contractions que nous avons décrites en seconde ligne à propos de contractions spontanées de la vésicule. Comme celles-ci, cette contraction pilocarpinique est d'ailleurs difficile à obtenir, car nous ne l'avons observée que deux fois. Nous avons étudié l'action conjuguée des hautes températures et de la pilocarpine et avons constaté qu'en plongeant, par exemple, la vésicule pilocarpinisée dans un bain de 46°, on obtient la contraction vésiculaire la plus prompte qui soit (fig. 8).



Fig. 12 (réduite de 1/2). — *Action de l'atropine sur la contraction vésiculaire provoquée par les hautes températures.* Sur une vésicule atropinée l'action des hautes températures persiste.

L'atropine agit différemment suivant qu'on considère la grande contraction tonique ou la dernière contraction pilocarpinique décrite plus haut. Entre nos mains elle n'a jamais fait cesser la contraction tonique spontanée, malgré un très grand nombre d'expériences (fig. 9 et 13). Elle n'a jamais déterminé non plus une décontraction tant soit peu accentuée dans la contraction tonique exagérée par la pilocarpine (fig. 10). Le même résultat négatif a été observé sur les puissantes contractions obtenues à l'aide des hautes températures (fig. 4). Enfin, si on fait agir l'atropine dès le début de l'expérience, on voit que la con-

traction normale, pilocarpinique ou thermique, se produit quand même (fig. 11 et 12). Dans une expérience, nous avons étudié l'action de l'atropine sur une contraction pilocarpinique isolée. La décontraction a été obtenue d'une manière assez brusque. Toutefois nous devons mentionner qu'il est difficile d'interpréter ce résultat, parce que la contraction pilocarpinique cesse d'elle-même assez vite. D'autre part, nous n'avons pas eu la possibilité de renouveler notre observation, étant donnée la difficulté d'obtenir la contraction pilocarpinique isolée.

L'ésérine nous a semblé avoir la même action que la pilocarpine sur la contraction tonique (fig. 13). Toutefois nous ne pouvons affirmer qu'il soit possible d'obtenir avec elle une contraction isolée analogue à celle que nous avons vue avec la pilocarpine. Notre incertitude tient à ce que nous n'avons fait que deux expériences avec l'ésérine.

L'adrénaline ne modifie pas la lente contraction tonique (fig. 10). Appliquée dès le début de l'expérience, elle n'empêche pas cette contraction de se produire (fig. 13). Tout au plus celle-ci paraît-elle d'une moindre intensité sur quelques tracés ; et encore ce fait est-il difficile à apprécier, car en dehors de tout autre déterminisme, l'am-

Fig. 13 (réduite de 2/3). — *Action de l'adrénaline et de l'ésérine sur la contraction vésiculaire.* Sur le tracé inférieur on voit que l'adrénaline administrée dès le début de l'expérience n'empêche pas la contraction vésiculaire. Sur le tracé supérieur on voit que l'ésérine a une action analogue à celle de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire. Sur les deux tracés on peut constater l'absence d'action de l'atropine.

plitude de la contraction varie d'une vésicule à l'autre. Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer l'action de l'adrénaline sur une contraction pilocarpinique isolée.

Ces expériences nous paraissent jeter quelque lumière sur l'innervation de la tunique musculaire du cholécyste. On sait que cette tunique possède dans son épaisseur des ganglions auto-moteurs (fig. 5), qui à eux seuls, peuvent provoquer les contractions spontanées. C'est sur ces centres automoteurs qu'agissent les nerfs extrinsèques, vague et sympathique. Nos recherches faites à l'aide des tests pharmacologiques du système végétatif fournissent des résultats intéressants en ce qui touche l'action du vague. C'est lui qui représente, d'après elles, le nerf excito-moteur de la vésicule. Il agit nettement sur la fonction contractile en exagérant la contraction tonique, voire même en provoquant de fortes contractions isolées. La section physiologique du vague par l'atropine ne supprime cependant pas la contraction vésiculaire. Tout au plus arrête-t-elle la contraction pilocarpinique isolée.

Ces constatations s'écartent nettement de celles qu'ont obtenues la plupart des expérimentateurs *in vivo*. Elles appuient et complètent par contre celles de Lieb et Mac Whorter qui ont effleuré ce sujet. Eux seuls ont noté que souvent l'atropine n'amène pas de relâchement de la paroi vésiculaire.

Les recherches très complètes de Fukujiro Ichiyama ont sur plusieurs points confirmé ces notions. D'après cet auteur la *pilocarpine* et la *physostigmine*, augmentent le tonus musculaire de la vésicule, mais diminuent la contraction automatique. L'*atropine* aurait une action complexe : à petites doses et à la longue elle inhiberait les contractions spontanées ; à doses moyennes elle les provoquerait ; à grosses doses elle les inhiberait dès le début. L'*adrénaline* aurait aussi une action variable sans rapport avec les doses, sauf sur la vésicule dépouillée de sa séreuse qu'elle inhibe toujours complètement. Le *chlorure de baryum* paraît être le plus fort excitant du tonus et de la contraction. Ischiyama a cru découvrir une *hormone* dans la paroi vésiculaire, hormone qui serait analogue à la choline diffuse dans le liquide nutritif où est plongée la vésicule. C'est pourquoi l'action des drogues est différente sur la vésicule dépouillée de sa séreuse. L'hormone analogue à la choline agit sur les cellules ganglionnaires propres de la paroi vésiculaire (fig. 5) qui constituent le centre des mouvements autonomes. Il est vraisemblable qu'en dehors de l'hormone principale il en existe une accessoire, car l'atropine a une action variable même sur la vésicule biliaire dépouillée de la séreuse et les choses se passent comme si une paralysie d'une partie de la musculature entraînait la contraction d'un autre segment.

B. — Étude de la contractilité vésiculaire sur l'animal vivant

L'étude de la contractilité vésiculaire sur l'animal vivant, la première en date, a été entreprise par Doyon, Bainbridge et Dale ainsi que par Seizaburo Okada, de Tokio. Elle ne présente peut-être pas de très grands avantages et, même si ceux-ci existent, ils sont, en partie, détruits par les nombreuses causes d'erreur dont est passible l'expérimentation dans ces conditions. En admettant que celles-ci puissent être réduites au minimum quand on limite les recherches aux contractions spontanées de la vésicule, elles reprennent une grande importance dès qu'on sort de ce cadre restreint et qu'on se propose, par exemple, d'étudier l'action pharmacodynamique des drogues sur la motricité vésiculaire. En pareil cas, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut, les conditions d'observations sont loin d'être simples et les réactions de la vésicule sont souvent masquées par les actions exercées sur les autres organes abdominaux et même sur la pression sanguine. On peut formuler les mêmes critiques contre les recherches qui essaient de montrer *in vivo* l'effet produit sur la vésicule par l'excitation ou la section des nerfs végétatifs. Ce qui prouve d'ailleurs de façon évidente l'imperfection de cette méthode expérimentale, c'est que, des auteurs différents employant des techniques sensiblement identiques, ont obtenu des résultats tout à fait contradictoires.



Fig. 14. — La fibrillation vésiculaire d'après Baltaceanu et Vasiliu.

L'étude des contractions vésiculaires spontanées sur l'animal vivant n'avait pas été envisagée par Doyon qui s'est surtout intéressé aux contractions provoquées. Par contre Bainbridge et Dale, faisant les mêmes recherches *in vivo*, ont observé des petites contractions spontanées fréquentes qui seraient analogues à celles que nous décrivons plus haut et

se reproduiraient une à trois fois par minute. Ce sont d'ailleurs les seules qu'ils admettent comme contractions spontanées, car ils ne font pas mention de la contraction lente qui est cependant toujours présente.

Seizaburo Okada, de Tokio, travaillant sur deux chiens porteurs de fistules vésiculaires et non anesthésiés, introduit dans la vésicule à travers la fistule un ballon de caoutchouc fixé à un tube de verre lequel est relié lui-même à un manomètre enregistreur. Dans ces conditions, il observe de même ces contractions fréquentes (1-5 par minute). Il remarque aussi que ce type de contraction n'est pas toujours réalisé et qu'elles peuvent commencer ou s'arrêter sans cause apparente. De leur côté Mann et Giordano ont noté des variations rythmiques de la pression chez des chiens ayant une fistule permanente de la vésicule, variations qu'on doit attribuer à des mouvements de celle-ci.

Enfin, ultérieurement, Baltaceanu et Vasiliu, utilisant cette même technique, ont retrouvé les petites contractions ci-dessus décrites et, en même temps, la grande contraction tonique. Ces auteurs ont, en outre, observé qu'après la ligature du cholédoque, la contraction tonique augmente considérablement et que les petites contractions deviennent très fréquentes. C'est ce que ces auteurs appllent la fibrillation vésiculaire (fig. 14).

L'étude des contractions vésiculaires provoquées sur l'animal vivant par les actions physico-chimiques ou par les agents pharmaco-dynamiques a été, pour la première fois, entreprise par Laborde qui a observé les contractions vésiculaires sous l'action des agents chimiques. Il a montré que l'introduction d'une solution *d'acide azotique* dans la vésicule est suivie d'une rétraction forte avec contractions fibrillaires et vermiculaires dans le sens longitudinal. Ranvier, Doyon ont observé les effets du *courant électrique* sur la vésicule et constaté que celle-ci réagit énergiquement à cette excitation. Les contractions qu'on obtient avec le courant électrique s'accusent progressivement après une longue période latente et ont une grande durée. Ces caractères sont ceux de la contraction de n'importe quel muscle lisse, à cela près que « la contraction de la vésicule biliaire est la plus lente de toutes celles qui sont connues » (Doyon). L'effet de la *chaleur* sur la contraction vésiculaire n'a pas été suivi aussi complètement. Toutefois Doyon, dans son étude sur les contractions spontanées des voies biliaires, fait bien mention de l'influence thermique. « On peut constater, dit-il, qu'il se produit sur le tracé des ondulations d'autant plus accusées que la température est plus élevée. »

Doyon, après injection de *pilocarpine in vivo*, a toujours observé une contraction forte et durable. Par contre, l'*atropine* provoque le relâchement de la vésicule.

Pour Bainbridge et Dale, l'*atropine* en injection intraveineuse déterminerait le relâchement de la paroi vésiculaire. L'*adrénaline* injectée de la même façon produirait également l'inhibition au même degré que l'excitation du splanchnique. Par contre, en l'appliquant directement

sur la vésicule d'un animal préalablement saigné, on observerait un effet moteur net comparable à celui qui est mentionné plus haut après l'excitation du bout périphérique du splanchnique droit. La *pilocarpine* enfin provoquerait une contraction de la paroi vésiculaire, mais celle-ci, au dire des auteurs, serait seulement une apparence produite par la tuméfaction hépatique consécutive à l'injection de pilocarpine. D'après eux, en appliquant directement celle-ci sur la vésicule, on n'observerait plus le même phénomène.

Loeper, Lemaire et Tauzin ont obtenu *in vivo* après injection intraveineuse de 5 à 10/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline, une dilatation brutale de la vésicule. Par contre, d'après les mêmes auteurs, l'acétylcholine, en injection intraveineuse, même à doses minimes, provoquerait une contraction brusque.

Langley, étudiant l'action exercée par l'injection *d'extrait surrénal* sur la sécrétion biliaire, trouve qu'au commencement de l'expérience on recueille une quantité de bile anormalement faible. Cette diminution reconnaîtrait, d'après lui, comme cause l'inhibition du tonus de la vésicule et par conséquent l'accumulation de la bile dans le réservoir biliaire.

Les travaux de Fukujiro Ichiyama ont apporté une confirmation à l'existence des contractions vésiculaires sur l'animal vivant et à leur rôle dans l'évacuation de la bile. Indépendamment des observations sur les vésicules extirpées, l'auteur a, en effet, poursuivi d'autres recherches sur des chiens porteurs de fistules duodénales et chez lesquels il mettait le sphincter d'Oddi hors de cause par section. Dans ces conditions le savant japonais obtenait un écoulement continu de la bile avec conservation relativement longue de la santé de l'animal. Chez les animaux ainsi préparés, la peptone, le lait, l'extrait de viande provoquaient une forte évacuation. Il en était de même, quoique à un plus faible degré, du sulfate de magnésie et de l'acide chlorhydrique. Le temps perdu de la réaction s'élevait, dans ces cas, aux environs de 40 minutes. Avec une injection sous-cutanée de *pilocarpine* on obtiendrait en 3 à 12 minutes l'évacuation de la bile vésiculaire, cette évacuation étant beaucoup plus rapide que chez les chiens porteurs d'une simple fistule duodénale sans incision du sphincter, ce qui tient d'après l'auteur à ce que, dans son dispositif spécial, la contraction simultanée du sphincter d'Oddi est éliminée. *L'atropine* et la *scopolamine* agiraient, au contraire, en diminuant et même en arrêtant l'excrétion biliaire, cette action étant encore plus nette quand on a préalablement accentué l'excrétion par une injection de pilocarpine. Avec l'*adrénaline* les résultats se montreraient inconstants, mais il y a le plus souvent diminution. Il en serait de même, surtout au début, avec la *nicotine* qui ferait tomber la pression interne des voies biliaires.

Taylor et Wilson ont, de leur côté, observé que dans certains cas les injections intraveineuses *d'adrénaline* donnent lieu à des contractions rythmiques alors que les injections de *pilocarpine* restent sans effet.

Certains auteurs ont cherché à mesurer la force de cette contraction vésiculaire. La pression dans la vésicule au repos serait de 100 millimètres d'eau. Elle augmenterait en période de contractions à 210-275 millimètres (Greene) et même à 340 millimètres d'eau chez le chien (Mann). La résistance du canal cystique à l'écoulement de la bile serait de 30 millimètres (Winkelstein et Aschner) ou de 60 millimètres (Rous et Mc Master).

C. — Étude de la contractilité vésiculaire sur l'homme vivant

1° *Observations directes.* — Il y a déjà longtemps que Dietrich, Gerlach et Hertz ont observé la contraction vésiculaire provoquée quelques instants après la mort par le courant électrique sur le corps d'un supplicié. Mais il ne s'agissait en réalité pas là d'une observation sur le vivant. D'autres auteurs l'ont complètement réalisée et, dans ce but, ils ont tous procédé de façon analogue. Une sonde duodénale étant préalablement mise en place, le malade était anesthésié, puis laparotomisé. On tentait alors de provoquer le réflexe par le sulfate de magnésie et d'observer la contraction du cholécyste. Dans ces conditions Bassler, Luckett et Lutz ne l'ont pas vue ; aussi ont-ils nettement pris position contre la contraction vésiculaire. Vincent Lyon, le promoteur de l'épreuve au sulfate de magnésie, n'y a pas réussi davantage, et il explique cet échec par la fragilité du réflexe « easely disturbed » au cours de l'anesthésie. Julius Friedenwald, Joseph Martindale et Francis Kearney ont admis la même version.

Nous avons dit plus haut ce que nous pensons de l'influence de l'anesthésie, et avons, en particulier, insisté sur la variabilité des réflexes observés chez des individus différents au cours du sommeil provoqué. Ceci permet de comprendre les faits inverses des précédents observés en Allemagne par Pribram et en Nord-Amérique par Sachs, puis par Iwao Matsuo. Sachs paraît être le premier qui ait observé directement sur l'homme l'évacuation de la vésicule biliaire. Au cours d'une laparotomie sous anesthésie générale, le tube duodénal ayant été préalablement mis en place, il aurait constaté, en même temps que l'apparition d'une « bile B » typique sortant par la sonde, une diminution de la vésicule qui « s'aplatit comme un ballon vidé ». Pribram a rapporté un cas analogue au cours duquel il aurait même observé des contractions vésiculaires distinctes. Enfin, tout récemment, Iwao Matsuo a donné des constatations encore plus démonstratives. Dans un premier cas, la sonde ayant été placée 2 heures avant l'opération, l'auteur recueille au cours de celle-ci, 5 minutes après l'injection de sulfate de magnésie, environ 80 centimètres cubes d'une « bile B » de couleur brun foncé. Pendant cette évacuation et sans qu'apparaissent des contractions visi-



Fig. 15. — Radiographie d'une vésicule lithiasique avant le repas cholécystokinétique de Boyden. Conservation intégrale de la perméabilité et de la contractilité.



Fig. 16. — Radiographie de la même vésicule après le repas de Boyden. Une contraction qui a déplacé les calculs. La fonction musculaire est donc intégralement conservée.



Fig. 17. — Démonstration radiologique de la contraction vésiculaire. Au début de la contraction, le bas-fond se rétrécit.



Fig. 18. — Démonstration radiologique de la contraction vésiculaire. Ensuite une puissante contraction péristaltique chasse la bile au fond de la vésicule vers le col.

bles, la vésicule diminue progressivement de volume jusqu'à devenir le quart de ce qu'elle était primitivement. A ce moment, l'auteur injecte 40 centimètres cubes d'une solution d'azorubine S à 1 p. 100 dans la vésicule, ce qui ramène celle-ci à son volume primitif. Pendant l'injection aucune trace du colorant rouge n'apparaît à l'orifice libre du tube d'Einhorn. Mais, à la suite d'une nouvelle excitation par le sulfate de magnésie, la vésicule se contracte nettement et la substance colorante est rejetée par la sonde en quelques instants. Dans une deuxième expérience, Iwao Matsuo obtient les mêmes résultats après l'injection du colorant rouge dans la vésicule. Toutefois, dans ce cas, une première excitation magnésienne étant restée sans effet, l'opérateur explore le duodénum à la main et constate que la sonde trop engagée se trouve dans la troisième partie. Il suffit de ramener l'olive au niveau de l'ampoule de Vater pour obtenir facilement, après excitation magnésienne, la même réponse vésiculaire que dans le cas précédent.

2° *Observations à l'aide de la cholécystographie.* — La cholécystographie qu'ont introduite dans la séméiologie médicale Evarts A. Graham et W. H. Cole, Copher et Moore a donné une confirmation éclatante du pouvoir contractile de la vésicule.

Ce sont à notre connaissance Kalk et Schöndube qui, les premiers, ont utilisé la méthode pour observer la diminution rapide de l'ombre vésiculaire à la suite de l'injection d'extrait hypophysaire, cet extrait provoquant directement la contraction du muscle lisse de la tunique vésiculaire.

Boyden a ensuite insisté sur les modifications frappantes de l'ombre vésiculaire examinée radiologiquement chez l'homme pendant la digestion, en particulier, à la suite de l'ingestion de corps gras tels que le jaune d'œuf et la crème de lait. Les figures 15 et 16 qui montrent bien cette action nous dispensent de tout commentaire.

C'est par la même méthode qu'on est arrivé quelquefois à surprendre certaines particularités de la contraction qui rappellent les mouvements péristaltiques intestinaux. Baetzner, puis l'un de nous avec Lomon, en prenant des images en série sur une vésicule opaciée par la tétraiode ont apporté des images concluantes.

Les figures 17 et 18 objectivent la contraction péristaltique prise sur le fait, contraction qui se développe dans le cas ci-contre en l'espace de 10 minutes. Ces contractions sont quelquefois plus rapides encore et directement visibles à l'écran. Fraikin et Burill, de Grailly, Lachapèle et Wandernez ont, avec beaucoup d'autres, fait des constatations analogues. Ces derniers auteurs ont très heureusement dissocié par la même méthode deux phases dans la contraction, une première, rapide, de mise en tension, une seconde, lente, d'évacuation.

Expérimentalement, Whitaker a fait des observations analogues à l'aide de l'huile iodée injectée dans la vésicule du chat. Dans ces conditions, l'étude radiologique lui a permis de constater la contraction vésiculaire et de l'analyser. D'après lui, il est fréquent d'observer que

la vésicule s'allonge au moment où elle commence à se vider, ce qui serait dû sans doute à la prépondérance des fibres circulaires sur les autres. Sur l'animal placé dans les conditions normales, c'est-à-dire avec le fond de la vésicule en position déclive, cette élongation est suivie d'une expulsion d'huile iodée en dehors de la vésicule après forçage du canal cystique. Au bout d'une heure ou deux d'évacuation on peut constater que l'ombre vésiculaire a perdu son profil tubulaire de la période d'activité pour revenir au contour primitif arrondi (fig. 19).

Dans un travail relativement récent, Georges Rosanoff et Daviot ont apporté un argument nouveau en faveur du rôle actif de la contraction vésiculaire. Ils ont montré dans un cas donné le déplacement de calculs vers le haut sous l'influence du repas de Boyden dans une vésicule lithiasique non exclue, toute erreur provenant d'un changement d'incidence ou de position étant par ailleurs exclue.

En médecine expérimentale ce sont surtout les travaux de Mallet-Guy et Ponthus qui ont apporté une belle contribution à l'étude des modalités de cette contraction. Ces auteurs, étudiant radiologiquement des vésicules fistulisées après avoir pratiqué, à la faveur de la fistule, une injection lipiodolée des voies biliaires extra-hépatiques, ont constaté que la contraction vésiculaire existe, qu'elle part du fond de la vésicule gonflée en poire et qu'elle aboutit à une contraction annulaire qui détermine une biloculation fonctionnelle isolant la région fundique. De cet anneau partent des trains d'ondes puissantes qui, balayant l'antre et le bassinet, assurent le passage fragmenté du contenu vésiculaire à travers le défilé étroit et tortueux du cystique. Le lipiodol arrive dans le fuseau supérieur du cholédoque et est repris par des contractions péristaltiques qui le poussent vers le fuseau inférieur du canal. Ce dernier joue le rôle d'un réservoir où s'emmagasine la bile. Il se distend lorsque le sphincter est fermé, se vide et se trouve réduit à un mince filet lorsque, au contraire, le sphincter se relâche (fig. 20).

Les différentes observations et expériences ci-dessus rapportées ne permettent pas de mettre en doute l'existence de la contractilité musculaire du cholécyste ainsi que son rôle actif dans l'évacuation de la bile vésiculaire.

3. — ROLES RÉCIPROQUES DE LA CONTRACTION VÉSICULAIRE ET DU SPHINCTER D'ODDI. — PHYSIOLOGIE DE CE SPHINCTER

La question des rapports de la vésicule et du sphincter d'Oddi a été passionnément discutée dans ces dernières années. Tour à tour ont été envisagés l'individualité anatomique ou physiologique de ce sphincter, son rôle et celui de la vésicule dans l'excrétion de la bile vésiculaire, son importance dans le remplissage du cholécyste.

a) ***Individualité anatomique et physiologique du sphincter d'Oddi.*** Il est classiquement admis que les conduits biliaires et pancréatique se réunissent dans la paroi duodénale avant leur terminaison et aboutis-



Fig. 19. — A, image radiographique de la vésicule biliaire au repos chez un chat 22 heures après que cette vésicule a été radiologiquement opacifiée par une injection d'huile iodée au cours d'une laparotomie; B, la même vésicule 9 minutes après l'injection intraveineuse de 5 centicubes d'une émulsion d'huile d'olive, injection faite en 8 minutes; la vésicule est allongée et commence à expulser l'huile iodée dans le duodénum; C, la même vésicule, 1 h. 40 min. après l'injection intraveineuse, est presque complètement en collapsus; il ne reste qu'une très petite quantité du liquide opaque dans le fond de la vésicule et dans le cystique; une grande quantité du même liquide se trouve dans l'intestin (d'après WHITAKER).

sent à l'ampoule de Vater qu'entoure un sphincter. De grandes variations restent toutefois possibles dans ce domaine comme y ont insisté Baldwin, Opie et plus récemment Letulle.

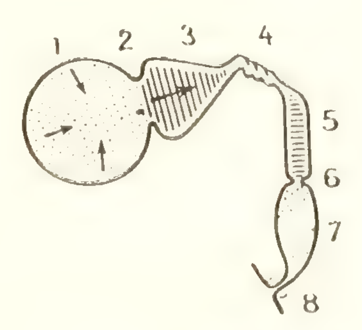


Fig. 20. — Essai schématique de systématisation fonctionnelle des voies biliaires chez le chien. 1, le fond de la vésicule; 2, l'anneau de la biloculation vésiculaire; 3, l'antre pyélique; 4, le défilé du cystique; 5, le fuseau supérieur du cholédoque; 6, l'anneau contractile médio-cholédocien; 7, le fuseau inférieur du cholédoque; 8, le sphincter d'Oddi (d'après Mallet-Guy et Ponthus).

L'existence du sphincter a été soupçonnée par Glisson (1597-1677) qui avait déjà observé la fermeture de l'orifice dès le retrait de la sonde. Elle a été également vue par Gage en 1870. Mais le sphincter a été réellement bien décrit par Oddi en 1897, comme organe indépendant

de la paroi duodénale, formant un anneau lisse dont le rôle serait de régulariser l'évacuation de la bile dans l'intestin. Helly, puis Hendrickson ont complété la description anatomique en établissant que les fibres lisses dessinent un 8 autour des deux conduits qui convergent à ce niveau, cholédoque et canal de Wirsung.

Au point de vue physiologique Oddi a, le premier, tenté de mesurer dans le canal cholédoque la pression à laquelle le sphincter serait soumis. La méthode qu'il a employée sur les chiens a été suivie, à de légères variantes près, par la plupart des chercheurs ultérieurs. Elle consiste à couper le canal cholédoque, et à y insérer une canule dirigée vers la sortie du canal. Un manomètre est relié à la canule. La paroi duodénale est sectionnée en face de l'ouverture du canal, de façon à laisser voir l'ampoule de Vater. On verse du mercure dans le manomètre jusqu'à ce qu'il apparaisse dans l'ouverture de l'ampoule de Vater. La hauteur de la colonne de mercure à ce moment est prise comme mesure de la tonicité du sphincter. Oddi l'a trouvée équivalente à environ 675 millimètres d'eau. Archibald s'est servi de la même méthode à ceci près qu'il mesurait la pression en eau et non en mercure. Il a ainsi trouvé que le sphincter du chien résiste à une pression de 180 à 330 millimètres d'eau et que cette résistance monte à 800 millimètres d'eau si l'on applique de l'acide chlorhydrique dilué au niveau de l'ampoule de Vater. Enfin Mann d'une part, puis Mac Worter, Copher et Kodama d'autre part, en comparant un grand nombre d'espèces animales, ont constaté de considérables variations dans le tonus du sphincter, non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi dans la même espèce, puisque chez le chien, Mac Whorter l'a vu varier de 50 à 580 millimètres d'eau. Kipp admet une valeur moyenne de 158 millimètres d'eau. D'une façon générale ces auteurs ont cependant observé que la résistance est plus marquée chez les animaux ayant une vésicule que chez les autres. Il convient d'interpréter avec grande prudence les résultats de ces expériences dans lesquelles interviennent de multiples causes d'erreurs telles que l'anesthésie, les manipulations opératoires, la torsion du cholédoque et surtout le péristaltisme variable de la tunique circulaire du duodénum.

L'individualité physiologique du sphincter a d'ailleurs été fortement mise en doute par divers auteurs. Pour Copher et Kodama, c'est le tonus et le péristaltisme duodénaux qui joueraient le principal rôle dans l'écoulement du flux de la bile à l'intérieur du duodénum et la paroi duodénale exercerait une action analogue sur l'évacuation du suc pancréatique par le canal de Wharton. S'il y a un contrôle évident exercé à l'extrémité du cholédoque comme le prouve l'écoulement intermittent de la bile, ce contrôle ne serait donc pas lié à l'existence d'un sphincter individualisé dans tous les cas par des fibres distinctes. Les mouvements péristaltiques s'accompagneraient de véritables éjaculations. Ainsi on pourrait comprendre comment les aliments, les médicaments, les produits chimiques qui affectent le péristaltisme duodénal

jouent un rôle régulateur sur l'écoulement de la bile et du suc pancréatique. Que le mouvement péristaltique soit spontané ou provoqué, c'est toujours lui qui, en dernière analyse, produirait l'éjaculation biliaire. Les mêmes auteurs ont admis toutefois que les variations de la pression intracholédocique peuvent jouer un rôle, mais ils pensent que l'étude de ces variations est difficile et entachée de causes d'erreur.

Burget a défendu une opinion très voisine. Après avoir rapporté diverses expériences au cours desquelles il a comparé les variations de pression intracholédocique avec celles de la tonicité intestinale, il est arrivé à penser qu'on accorde une signification trop importante au sphincter d'Oddi. Pour lui la résistance opposée à la pression intracholédocique est due au tonus normal du duodénum. Ce sont le tonus et le péristaltisme duodénal qui règlent l'évacuation cholédocique par des alternatives de pression, puis d'aspiration liées aux variations de pression qui suivent l'onde péristaltique. Peut-être faut-il aussi, d'après l'auteur, faire une part à la pression intra-abdominale. En tout cas, la pilocarpine et la physostigmine, qui agissent sur le tonus intestinal, augmentent la pression intracholédocique tandis que l'adrénaline et l'atropine la réduisent au minimum. En somme, pour Burget, le sphincter ne participe pas à la régulation du flux de la bile, du moins chez les animaux qui ont un cholédoque traversant obliquement la paroi duodénale. Encore moins l'auteur croit-il à une activité réciproque et contraire de la vésicule et du sphincter. Il n'accorde d'ailleurs, comme nous l'avons vu, qu'une importance infime à la vésicule dans l'évacuation de la bile et croit que les causes réputées comme provoquant le vidage vésiculaire, tel le repas de graisse, agissent seulement en abaissant temporairement le tonus de l'intestin grêle.

Wäkerlin, en 1926, a montré, de son côté, que le sulfate de magnésie provoque presque toujours un relâchement du tonus duodénal et a attribué à ce fait l'action produite par les injections intraduodénales de ce sel. Enfin, d'autres auteurs ont interprété d'une façon analogue l'action des injections intraveineuses de pituitrine ou de chlorure de baryum. D'après eux, l'évacuation de la vésicule, quelques minutes après ces injections dépendrait du relâchement de la paroi intestinale et de l'inhibition du péristaltisme.

Brugsch et Horsters ont soutenu également la prépondérance d'action de l'hypertonie intestinale dans le vidage vésiculaire. Ils ont montré que le sulfate de magnésie à 1 o/o n'a aucune influence sur le flux biliaire et qu'à 5 ou 10 o/o il devient cholagogue amenant d'abord la bile du foie, puis la bile vésiculaire. Dans ces conditions, il n'y a pas, d'après eux, contraction vésiculaire, mais seulement une baisse du tonus intestinal.

Ces opinions ne nous semblent pas devoir être acceptées d'une façon absolue. Il nous paraît, en effet, démontré que dans l'évacuation biliaire entrent d'autres facteurs que le contrôle duodénal, quoique nous admet-

tions volontiers que celui-ci puisse jouer un rôle. Nous persistons à croire, avec la plupart des auteurs, à l'importance du sphincter lui-même et à son activité indépendante, au moins dans une certaine mesure, du tonus et du péristaltisme duodénal.

Westphall, d'une part, et, d'autre part, Mallet-Guy et Ponthus dont nous avons rapporté plus haut les belles recherches radiologiques, accordent une importance encore plus grande au sphincter. Pour ces auteurs, la formation individualisée qu'a décrite Oddi autour du cholédoque n'est pas seulement un sphincter, mais une partie d'un mécanisme musculaire complexe analogue à celui qui lie l'antre et le pylore de l'estomac. Ils distinguent et même opposent à cet égard la partie terminale sus-sphinctérienne et la partie sphinctérienne du cholédoque. Pour eux, la partie supérieure, duodénale, est généralement ouverte et pleine de bile. Ce serait la contraction rapide de ce segment qui, combinée avec la dilatation simultanée de la partie inférieure, projetterait par saccades la bile dans le duodénum de même que la contraction de l'antre projette le chyme à travers le pylore. La musculature du sphincter d'Oddi servirait donc à la fois à la rétention et à l'expulsion de la bile et agirait en association avec celle des autres voies biliaires.

b) ***Rapports fonctionnels du sphincter d'Oddi, de la vésicule et du canal cystique dans l'opération du vidage vésiculaire.*** — L'étude physiologique du sphincter d'Oddi est, dans une large mesure, liée à celle de la vésicule biliaire. Il est, en effet, communément admis que, pendant la digestion, une excitation partie de l'estomac et du duodénum provoque, par action réflexe, la contraction du cholécyste et l'ouverture synergique du sphincter d'Oddi. C'est la théorie initiale de Doyon qui a été reprise ensuite par Meltzer et Lyon pour expliquer le mécanisme de l'épreuve qui porte leur nom.

Potter et Mann ont, dans une série de remarquables travaux, essayé de contrôler cette conception. Ayant placé un tube dans la vésicule biliaire d'un chien, ils ont, après guérison de l'animal, étudié d'abord les variations de pression dans la vésicule en supposant que celles-ci se répercutent dans la totalité de l'arbre biliaire. Ils ont ainsi observé que la pression basse, à jeun, augmente après injection de certains aliments, en particulier du lait. Dans ce dernier cas on a des modifications rythmiques de 20 à 40 millimètres de bile se produisant trois à quatre fois par minute et paraissant liées à la contraction vésiculaire. Dans une deuxième série d'expériences ces auteurs ont contrôlé parallèlement la pression dans la vésicule et dans le cholédoque et ont vu des différences considérables s'élevant à 100 millimètres de bile. Pendant une courte période la pression paraît égale dans la totalité des voies biliaires, puis brusquement elle s'élève plus dans la vésicule que dans le cholédoque et reste ainsi décalée pendant de nombreuses minutes. Enfin il y a souvent des variations de pression rythmiques et opposées dans les deux segments des voies biliaires, ce qui supposerait la réalité de

phases d'ouverture du sphincter alternant avec des contractions de la vésicule.

Mac Master et Elman à l'aide d'une méthode d'intubation analogue, quoique différente, ont prouvé que l'alimentation entraîne des contractions de la vésicule biliaire suffisantes pour surmonter toutes les résistances. La pression dans le tractus biliaire, après l'alimentation, s'élève de 100 à 200 millimètres de bile et descend ensuite, mais avec des fluctuations dues aux contractions de la vésicule biliaire. Pendant la période d'augmentation de la pression intravésiculaire, il y a écoulement exagéré de la bile à travers le sphincter. Ces diverses constatations aboutissent à la même conclusion que l'expérience précédente.

Chez les chiens préparés par Mac Master et Elman avec un tube dans la vésicule et un dans le cholédoque, la pression augmente dans la vésicule biliaire après l'alimentation, même quand le canal cystique est séparé de ses nerfs satellites. On peut, en outre, faire observer que le réflexe intestinal est provoqué à tout coup par les excitations mécaniques telles que la présence du chyme ou d'un corps étranger, quel qu'il soit. Au contraire, la vésicule biliaire ne répond pas indifféremment à toutes les excitations. Des corps inertes comme le sulfate de baryum, certains aliments comme l'amidon traversent le tractus alimentaire sans affecter sa contractilité. Inversement, quand on donne des sels biliaires à un animal, l'écoulement de la bile dans l'intestin augmente, le sphincter étant par conséquent largement ouvert, mais la vésicule, au lieu de se contracter, reste à l'état d'expansion, et c'est là une nouvelle preuve que le péristaltisme duodénal et l'ouverture du sphincter n'affectent pas toujours le réservoir biliaire. Whitaker est allé plus loin et a montré qu'un des éléments constituant le mécanisme, dit réciproque, peut être détruit sans que l'autre se trouve affecté d'une façon quelconque. Dans une série d'expériences, après avoir sectionné et dilaté le sphincter d'Oddi, il a remplacé la bile vésiculaire par de l'huile iodée. Dans ces conditions, il a constaté avec Merle Scott que, l'animal restant à jeun, le contenu vésiculaire demeure tel quel pendant deux heures. Mais, si, à ce moment, on donne un repas de jaune d'œuf, la vésicule expulse presque toute son huile iodée et ne garde que le strict nécessaire pour assurer la visibilité radiologique. Il leur semble donc évident que l'excitation produite par l'ouverture du sphincter n'est pas une condition nécessaire du vidage vésiculaire.

Ces faits cessent d'être étonnants si on tient compte de certaines notions sur lesquelles nous avons, depuis longtemps, insisté et que nous croyons devoir rappeler ici :

a) La loi d'innervation contraire doit être entendue physiologiquement et non anatomiquement. Pour être valable, elle doit envisager le cours normal des choses, c'est-à-dire que, si la contraction de la vésicule biliaire se trouve normalement accompagnée de l'ouverture du sphincter d'Oddi, cette dernière ouverture n'est pas, elle-même, subor-

donnée à la loi en question, ou, en d'autres termes, n'entraîne pas nécessairement la contraction vésiculaire. Ainsi une injection de pituitrine, corps excitant spécifiquement la fibre lisse, amène la contraction de la vésicule et ouvre en même temps le sphincter d'Oddi. Mais inversement, si une excitation mécanique du duodénum suffit pour ouvrir le sphincter d'Oddi, elle n'entraîne pas toujours la contraction de la vésicule. Faut-il rappeler ici que la simple présence de la sonde duodénale amène normalement la « bile A », bile cholédocique, mais non la « bile B », bile vésiculaire. Pour obtenir cette dernière, on doit en outre injecter des substances « spécifiques », si l'on nous permet l'expression, substances qui provoquent la contraction de la vésicule, sulfate de magnésie, peptone, par exemple.

b) Un argument en quelque sorte inverse peut être invoqué. Les drogues amenant la bile dans le duodénum, drogues désignées autrefois sous le nom de cholagogues, sont aujourd'hui distinguées en substances excitant la sécrétion de la bile par la cellule hépatique (cholérétiques) et en substances provoquant l'excrétion de la bile vésiculaire (cholécystokinétiques). Or les sels biliaires, par exemple, qui font partie du premier groupe, ne peuvent faire contracter la vésicule biliaire. Ceci montre que, comme nous l'avons indiqué ci-dessus, le fait d'ouvrir le sphincter et de provoquer l'écoulement de la bile dans le duodénum n'est pas suffisant pour mettre en jeu la loi d'innervation contraire et, par conséquent, pour déclencher la contraction vésiculaire.

c) La vésicule biliaire possède des ganglions automoteurs inclus dans sa paroi, si bien que sa contraction, alors même qu'elle est entièrement séparée du corps, n'a rien qui doive surprendre. Faut-il rappeler que depuis longtemps on a étudié la contraction de la vésicule *in vitro*?

Les expériences de Kodama s'inscrivent en faveur de notre conception. Cet auteur a, en effet, constaté que le sphincter du cholédoque s'ouvre pendant chaque phase de relâchement de l'onde péristaltique duodénale sans qu'il y ait fatalement une éjaculation biliaire. Ainsi on peut avoir l'intestin en travail et le sphincter ouvert sans contraction de la vésicule. Inversement, après une injection intraveineuse de chlorure de baryum, la vésicule biliaire expulse une partie de son contenu, bien que le cholédoque soit fermé de façon plus serrée que ne peut le réaliser aucun stimulant de la fibre musculaire lisse.

Mais si les relations normales entre la vésicule et le sphincter d'Oddi sont celles qui ont été décrites ci-dessus, il s'en faut qu'à l'état pathologique elles demeurent exactement semblables. Des troubles fonctionnels réflexes peuvent intervenir soit sur le sphincter d'Oddi, soit sur la vésicule, si bien que le fonctionnement normal se trouve déréglé et que la loi d'innervation contraire ne joue plus. Les recherches cliniques contemporaines ont abouti à expliquer ainsi certains troubles pathologiques sur lesquels nous ne pouvons pas nous étendre ici.

D'autre part, certaines drogues, telles que la morphine, n'ont pas

toujours des effets absolument parallèles sur la vésicule et sur le sphincter d'Oddi. Cette notion, en quelque sorte inattendue, est importante à connaître pour expliquer certains faits d'apparence quelque peu paradoxale.

Hitoo Iwanaga a étudié l'action parallèle des diverses drogues sur la vésicule et le sphincter d'Oddi. La *pilocarpine* et la *physostigmine* augmentent le tonus du sphincter et de la vésicule jusqu'à un état presque tétanique. Dans ces conditions on observe une élévation maxima de la pression interne des voies biliaires et, 10 minutes plus tard, commence l'expulsion de la bile. L'*atropine* et la *scopolamine* agissent par contre de façon relâchante sur le sphincter et sur la vésicule. Avec de petites quantités d'atropine le cholédoque se contracte un court temps ; avec des quantités moyennes on a une contraction brève suivie de paralysie ; avec de grosses doses le relâchement se fait dès le début. On peut voir s'échapper dans ces conditions une quantité indéterminée de bile, celle-ci dépendant seulement de la réplétion vésiculaire. L'*adrénaline* provoque, chez le lapin vivant, une contraction moyenne du cholédoque avec relâchement du sphincter. Au contraire, chez le chien vivant, elle relâche le cholédoque et la vésicule tandis qu'elle augmente le tonus du sphincter. Le cholédoque, relâché par l'atropine, se contracte par l'application consécutive d'adrénaline. Chez l'animal vivant, l'action de l'adrénaline sur le sphincter est d'une façon générale parallèle à celle qui s'exerce sur le duodénum. La *nicotine* cause chez le lapin une contraction manifeste du cholédoque. Chez le chien vivant il y a d'abord relâchement, puis contraction avec expulsion de petites quantités de bile quand ce relâchement persiste longtemps. Avec de grandes quantités de nicotine, on n'a aucune évacuation, car la contraction est rapide.

La *morphine* a une action très complexe sur l'appareil hépato-vésiculo-sphinctérien, action qui mérite d'être analysée. En ce qui concerne le cholécyste, cette action est sensiblement identique à celle que l'on observe sur l'intestin. Lieb et Mc Worther ont démontré expérimentalement que le tonus de la vésicule diminue après adjonction de morphine. D'autre part, l'action inhibitrice sur la sécrétion biliaire a été amplement démontrée par l'un de nous avec Milcou et Radvan puis retrouvée ensuite par Chabrol. Plus inattendu est l'effet produit sur le sphincter d'Oddi. Kitakozi affirme que la morphine augmente le tonus du sphincter d'Oddi. Mc Gowan, Butsch et Walters ont contrôlé cette action à l'aide de la cholédocographie chez huit malades cholécystectomisés et porteurs d'un tube en T. Un manomètre à eau était adapté à ce dernier tube. Dans ces conditions, 1 centigramme de morphine augmente après 2 à 4 minutes la pression intracholédocienne en même temps qu'apparaissent des douleurs irradiées à l'épaule. L'augmentation de la pression de 0 à 30 millimètres d'eau avant l'injection de morphine atteint jusqu'à 200-350 millimètres d'eau après administration de la drogue. La pression de perfusion du sphincter peut aug-

menter de 140, chiffre normal, à 400-600 millimètres eau. La douleur qui survient immédiatement après l'injection et coïncide avec l'augmentation de la pression s'apaise ensuite sous l'action analgésique de la morphine.

Bacaloglu et l'un de nous, dans des recherches encore inédites chez l'homme, ont contrôlé le fonctionnement du sphincter avec le tube d'Einhorn et retrouvé quelquefois la même action sur ledit sphincter. Toutefois elle ne leur a pas paru constante et surtout univoque avec les divers dérivés de cette drogue. Parmi les substances qui diminuent le spasme morphinique, Mc Gowan et ses collaborateurs, Best et Hicken ont indiqué l'adrénaline et surtout le nitrite d'amyle, en inhalation, ainsi que les comprimés de trinitrine.

Ces différentes constatations prouvent bien l'indépendance réactionnelle du sphincter et de la vésicule aux différents agents pharmacodynamiques et confirment notre conception. Si le sphincter a un rôle dans la régulation du flot biliaire, il n'en a aucun dans l'évacuation de la vésicule.

Un autre élément peut entrer en jeu dans le vidage vésiculaire. C'est le canal cystique avec ses flexuosités, ses fibres musculaires et sa muqueuse spéciale. Les flexuosités très importantes dans certaines espèces animales apportent incontestablement une gêne au vidage par pression extérieure. Ainsi la résistance du cystique à l'écoulement de la bile irait de 30 millimètres d'eau (Winkelstein et Aschner) à 60 millimètres (Rous et Mac Master). La même action frénatrice est exercée par les valvules dites de Heister, plis que cet anatomiste a décrits dans les canaux cystiques et auxquels il a attribué un rôle de valvules. Celles-ci ont été retrouvées par nombre d'observateurs (Barker, Faivre, Hartmann, Hendrickson, Terrier et Dailly), mais ne sont pas constantes dans toute la série animale. Enfin, dans la paroi du cystique, sous la muqueuse et quelquefois dans ses plis existent des fibres musculaires plus ou moins circulaires que Hendrickson, puis Berg avaient déjà repérées et que récemment Lütkens a très complètement étudiées en leur accordant une importance, à notre avis, exagérée. Pour cet auteur le sphincter cystique serait un régulateur de la pression intravésiculaire, car il constituerait un centre de fermeture soumis aux excitations du plexus cystique.

Malheureusement, cette affirmation ne nous paraît appuyée, ni par des expériences physiologiques, ni par des faits cliniques indiscutables. *A priori,* d'ailleurs, on ne voit guère le rôle d'un tel sphincter en aval de la sécrétion hépatique dont il empêcherait ou retarderait l'emmagasinage, et en amont du sphincter d'Oddi avec lequel il ferait double emploi. Le bon sens indique que si jamais un tel sphincter a existé dans le cours de la vie fœtale, il doit être, ultérieurement, du point de vue physiologique, considéré comme un simple vestige.

c) **Rôle du sphincter d'Oddi dans le remplissage de la vésicule.** — Le rôle du sphincter d'Oddi dans le remplissage de la vésicule, déjà affirmé par Oddi, Hendrickson et Heller, a été, semble-t-il, relativement peu discuté surtout si l'on se réfère aux nombreuses recherches consacrées à la participation dudit sphincter au vidage du réservoir biliaire. C'est qu'il s'agit d'un fait beaucoup plus simple. Le remplissage de la vésicule est un phénomène passif lié à la pression développée dans les voies biliaires intrahépatiques quand le sphincter d'Oddi est fermé, ce qui arrive généralement entre les périodes de travail gastrique. Whitaker a démontré que la vésicule ne se remplit généralement pas de bile après section du sphincter, parce que la pression rétrograde normalement créée par la fermeture du sphincter se trouve de ce fait supprimée. Cette question du remplissage de la vésicule n'est cependant peut-être pas aussi simple qu'on le pourrait croire. Mann a montré, en effet, que, chez un chien à canal cystique lié, l'injection intraveineuse de rose bengale fait apparaître le colorant dans le réservoir biliaire. Il est donc certain que la vésicule peut excréter directement, par sa paroi, un produit colorant comme le rose bengale. Le problème n'est pas résolu de savoir dans quelle mesure ce mécanisme d'excrétion directe joue pour le remplissage physiologique du cholécyste.

4. — *LE VIDAGE ALIMENTAIRE DE LA VÉSICULE*

Les physiologistes savent depuis longtemps que c'est au moment du passage du chyme gastrique dans le duodénum qu'affluent la bile et le suc pancréatique. C'est, d'autre part, un fait d'observation courante dans les laboratoires que la bile des animaux ne se décharge dans l'intestin que par intermittences.

Rost a, le premier, étudié la chose de façon systématique sur des chiens ayant une fistule duodénale permanente. Il plaçait dans le duodénum une canule spécialement construite pour permettre d'observer l'écoulement de la bile par l'orifice papillaire. Ainsi il a noté que, chez des chiens normaux, pendant le jeûne, la bile se déverse rarement plus d'une fois par heure. Une forte irritation locale est nécessaire pour provoquer cet écoulement. Parmi les diverses substances utilisées pour augmenter la fréquence de la décharge biliaire, la peptone paraît la plus active, car l'injection d'une solution de peptone dans le duodénum est suivie en moins d'une minute par l'éjaculation d'un flot de bile brun sombre. Des évacuations semblables se répètent deux ou trois fois pendant les quelques minutes suivantes et s'arrêtent 15 minutes après. Si on administre de nouveau la solution de peptone, la décharge de bile est moindre qu'après la première administration. Rost attribuait cette décharge intermittente à l'ouverture du sphincter du canal cholédoque et à

l'expulsion de la bile hors de la vésicule. Klee et Klüpfel ont aussi examiné avec la méthode de Rost le passage de la bile dans le dudénum chez le chien normal. Ils n'ont constaté presque aucune décharge chez l'animal à jeun au cours d'observations poursuivies pendant 2 heures au moins. Par contre, ils ont obtenu l'afflux biliaire de 1 à 3 minutes après l'ingestion alimentaire, ce qu'ils ont estimé à tort être une sécrétion psychique. Chez ces animaux, une fois que le contenu gastrique commençait à passer dans le duodénum on pouvait, à chaque passage de chyme, voir le déversement d'un flot biliaire.

Boyden a repris la question d'une autre façon en s'attachant à étudier l'action alimentaire sur la contraction et l'évacuation de la vésicule biliaire chez le chat. Ayant examiné les vésicules d'un grand nombre de ces animaux il a noté que, la plupart du temps, la vésicule est collabée chez ceux qui sont en état de digestion au moment où on les sacrifie. L'auteur a étudié systématiquement l'effet de diverses alimentations et a vu ainsi que le jaune d'œuf avec la crème produisent un collapsus complet, la viande un collapsus partiel, tandis que le riz n'a pas d'effet appréciable. Si le jaune d'œuf est aussi actif, c'est, d'après Boyden, parce que des parties successives de ses substances grasses peuvent continuer à s'évacuer dans le duodénum pendant une période prolongée. Le jaune d'œuf serait retenu 7 heures dans l'estomac du chat alors que la vésicule biliaire, elle-même, est vide 2 à 3 heures après ce repas. Dans ces conditions l'écoulement consécutif de bile hépatique tend à garder le sphincter ouvert et empêche le remplissage du réservoir. Boyden a, en outre, observé que l'ingestion d'aliments est plus efficace quand la vésicule est tendue, parce que l'action de la force élastique s'ajoute à la contractilité vésiculaire. La réaction de la vésicule biliaire aux aliments contenant une quantité modérée de graisse montre l'importance du réservoir biliaire comme organe de digestion.

Indépendamment des constatations anatomiques qui leur ont montré le vidage vésiculaire par les corps gras, Boyden et ses collaborateurs ont, comme nous l'avons exposé plus haut, contrôlé, à l'aide de la cholécystographie, les effets des aliments, particulièrement de la graisse, sur l'évacuation de la vésicule humaine. Les radiographies prises à de fréquents intervalles leur ont montré que, chez l'homme, la vésicule évacue dans le duodénum, pendant la première partie du repas, son contenu représenté par la bile accumulée et concentrée entre les repas, ce qui était déjà connu. Ils ont noté, en outre, des modifications frappantes de la forme et du contour de la vésicule pendant la digestion. Parmi les aliments qui provoquent la rapide réduction de l'ombre vésiculaire, le jaune d'œuf est le principal. L'évacuation complète de la vésicule se fait habituellement en 2 h. 1/2 après le repas et, à ce moment, l'ombre vésiculaire est réduite à 1/10 du volume primitif. Il y a d'abord une période latente brève de quelques minutes, puis une série de contractions si puissantes que, dans les trois premiers quarts d'heure, plus de la moitié de la bile de la vésicule est expulsée dans le duodénum. Cet

écoulement initial active ainsi les premiers stades de la digestion et contraste avec le retard de la sécrétion hépatique. Celle-ci ne se déclenche qu'après un temps perdu de 25 minutes pour le jaune d'œuf (Klodnitzki) et l'écoulement maximum n'est atteint que quand la vésicule biliaire s'est vidée elle-même. Une étude de la courbe de contraction de la vésicule obtenue en notant les changements de forme de 15 en 15 minutes, montre aussi une action intermittente dans laquelle la première phase de contraction est toujours la plus efficace. La longueur de cette période paraît dépendre du taux et de la rapidité avec laquelle les produits de désintégration du jaune d'œuf sont libérés par les processus digestifs.

Boyden a envisagé à l'aide du repas de jaune d'œuf et de graisse un autre point de vue de la question. Il s'est demandé, en effet, s'il n'existe pas dans la physiologie vésiculaire et dans le vidage alimentaire, en particulier, quelque chose qui, différenciant la femme de l'homme, explique la fragilité pathologique spéciale du cholécyste féminin. L'auteur a, au préalable, établi qu'il n'existe aucune différence appréciable de structure anatomique entre les sexes. Par contre, il a vu quelques différences physiologiques qu'il a mises en lumière en comparant des jeunes femmes saines et des jeunes gens normaux au point de vue de la réponse à un repas standard composé de cinq jaunes d'œufs et d'une demi-pinte de crème, la vésicule ayant été au préalable opacifiée par la phénoltétraiodphtaléine. Dans ces conditions on constate que la vésicule féminine se vide plus complètement et plus rapidement que celle de l'homme. Pour atteindre le même degré de vidage, il faut d'un côté 35 et de l'autre 90 minutes. Il n'y a pas de différence dans la période de latence (25 minutes environ) entre l'ingestion du repas et le début de la contraction vésiculaire. Pour obtenir un même volume de bile vésiculaire, il faut deux fois moins de temps chez la femme que chez l'homme. Si, enfin, on mesure le volume total de la bile vésiculaire excrétée dans des laps de temps donnés, 15, 30 et 48 minutes, les résultats sont toujours plus considérables chez la femme que chez l'homme.

Des recherches ultérieures de Hitoo Iwanaga confirment la plupart des notions précédemment établies sur le rôle des aliments vis-à-vis de la contractilité vésiculaire. Après avoir montré qu'à jeun la bile ne s'élimine pas dans le duodénum et qu'après l'alimentation lactée elle arrive dans l'intestin cinq minutes avant que le lait n'ait quitté l'estomac, l'auteur a confirmé l'action cholécystokinétique de la peptone, du lait, de l'extrait de viande et du sucre. Il a montré que l'huile d'olive et les savons provoquent aussi l'élimination de la bile, mais excitent simultanément la sécrétion des cellules hépatiques et pancréatiques. Par contre il a dénié toute influence aux ferments digestifs, à la pepsine ou même, sauf cas rares, à la pancréatine et à la bile.

Le mécanisme par lequel les produits de la digestion provoquent la contraction vésiculaire est très probablement d'ordre nerveux. Les cons-

tatations de Iwanaga, celles de Boyden plaident en faveur de cette hypothèse. Boyden s'est, en particulier, appuyé pour la défendre sur l'analogie entre la contraction alimentaire et celle que provoque l'injection intraveineuse d'adrénaline, laquelle est, d'après lui, le plus puissant excitant de la vésicule actuellement connu. Il a conclu que la contraction vésiculaire *post cibum* est un réflexe d'ordre sympathique. Pour montrer de façon plus nette encore cette action sympathique, il a étudié chez l'animal les modifications provoquées sur la vésicule opacifiée par des excitations diverses du système sympathique telles que lésions cutanées, coupures, injections sous-cutanées. On observe dans ces conditions des contractions vésiculaires, même si les deux surrénales sont enlevées. On les produit aussi par la transfusion du sang d'un animal à jeun faite à un autre animal à jeun, ce qui montre pour Boyden que la plus petite modification dans l'équilibre physico-chimique du sang circulant peut provoquer ladite contraction.

5. — *LE VIDAGE PHARMACODYNAMIQUE DE LA VÉSICULE*

Nous ne reviendrons pas ici sur ce qui a été dit à ce sujet à propos des contractions vésiculaires provoquées soit sur la vésicule extirpée, soit sur la vésicule étudiée *in vivo*. Nous rappellerons seulement pour mémoire l'action cholécystokinétique de la pilocarpine, de l'ésérine, de la physostygmine. Il y a lieu d'y ajouter celle de l'ergotamine qu'ont étudiée Campanacci et Grappoli sur l'animal vivant et à l'aide de la sonde duodénale. Cette drogue produirait en injection intramusculaire et avec un temps perdu de 5 à 10 minutes une contraction vive à la dose de 1/50 de milligramme par kilogramme.

Nous n'insisterons pas non plus sur l'action des produits qui, mis au contact de la muqueuse duodénale, provoquent la contraction vésiculaire. Les divers cholécystokinétiques, sulfate de magnésie, peptone, solution chlorhydrique, acide oléique (Mac Clure, Mendenhall et Huntziger, Kodama), huile de menthe poivrée, seront étudiés à propos de la physiologie de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée. Signalons toutefois à cet égard que Trommer et Hempel ont montré l'action puissante des solutions concentrées de glucose à 10 o/o et insisté sur le fait qu'en pareil cas l'écoulement de la bile vésiculaire est lié à une contraction réflexe du cholécyste. Rappelons enfin qu'inversement certains produits comme l'huile éthérée camphrée semblent inhiber la fonction motrice vésiculaire ainsi que l'ont montré Schreiber et Hermann.

Parmi les plus intéressants agents de la contraction vésiculaire se placent les extraits glandulaires qu'ont étudiés Houssay, de Buenos-Ayres, puis Kalk et Schöndube, et, peu après, l'un de nous avec Lebon et Callegari. L'injection des extraits hypophysaires provoque chez le sujet normal la contraction de la vésicule biliaire et l'évacuation de bile

cholécystique au bout de 20 à 25 minutes. Ce phénomène est quelquefois précédé d'une inhibition initiale et courte de l'écoulement biliaire. L'examen chimique de la bile récoltée par la sonde, l'étude radiographique du cholécyste pendant l'épreuve apportent la preuve de la contraction de la vésicule. Une action analogue peut être d'ailleurs observée sur l'estomac et sur l'uretère. Dans tous les cas elle comporte deux phases, d'abord l'inhibition, puis l'excitation du tonus et du péristaltisme. Si on fait absorber de l'atropine avant l'injection d'extrait hypophysaire, la contraction due à l'hypophysine est retardée ou ne se produit pas. S'il y a, au contraire, ingestion préalable de pilocarpine, la contraction est plus précoce et, en général, plus forte. Chez la femme enceinte les contractions de la vésicule produites dans ces conditions apparaissent plus précocement et plus brusquement.

6. — *LE ROLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE*

On sait depuis Ranvier que les nerfs des voies biliaires sont des nerfs sans myéline et qu'ils se présentent sous la forme d'un plexus irrégulier formé de fibres et de cellules. La disposition générale est d'ailleurs loin de rappeler celle du système d'Auerbach que caractérise une régularité plus grande. Cette dissemblance dans la topographie nerveuse rappelle celle que l'on a signalée pour les tuniques musculaires de l'intestin et du cholécyste. Ranvier et Doyon ont donné une bonne description de ce plexus nerveux vésiculaire chez divers animaux, chien, lapin et cobaye. D'après eux il serait formé de mailles irrégulières par leur forme et leurs dimensions, dans lesquelles se trouvent des cellules uni, bi et multipolaires, tantôt disséminées, tantôt rassemblées en petits amas de taille variable qui forment de véritables ganglions auto-moteurs.

Stefanesco, sous l'inspiration de l'un de nous, a fait une étude semblable chez l'homme où il a retrouvé les mêmes éléments. Il a, en outre, trouvé des cellules argentaffines dans la paroi de l'ampoule de Vater chez le lapin et le hérisson.

Au point de vue physiologique, divers auteurs ont tenté de définir par des méthodes variées quels sont les nerfs, d'origine sympathique ou parasympathique, qui commandent la contraction ou le relâchement de la vésicule biliaire. Un des procédés les plus employés a été l'excitation électrique des splanchniques et des pneumogastriques. Un autre moyen consiste à exciter ou inhiber les mêmes nerfs par les tests pharmacologiques du système végétatif. Malheureusement les résultats de ces recherches sont tellement contradictoires qu'on a peine à en tirer des déductions fermes.

Doyon, à l'aide de la première méthode, a pu établir les points suivants :

a) L'excitation du bout central du splanchnique produit le relâchement de la vésicule ; *b*) L'excitation du bout périphérique du même nerf produit une contraction vésiculaire ; *c*) L'excitation du bout central du vague possède la même action ; *d*) L'excitation du bout périphérique du vague est sans effet sur la vésicule. De ces expériences, on pourrait conclure que les fibres motrices du muscle vésiculaire arrivent par le nerf splanchnique.

Plus près de nous, Mallet-Guy et Ponthus sont arrivés à des conclusions analogues. Boyden croit que le plus puissant excitant de la vésicule est l'injection intraveineuse d'adrénaline, ce qui revient à affirmer également le rôle du sympathique.

Freese, utilisant le même mode expérimental, a observé aussi par excitation des splanchniques des effets variables, tantôt moteurs, tantôt inhibiteurs, tantôt même polyphasiques. Il conclut que les splanchniques contiennent à la fois des fibres motrices et inhibitrices du muscle vésiculaire, mais qu'il y a prédominance des premières.

Courtade et Guyon, ne recherchant que l'action de l'excitation sur le bout périphérique du vague, ont été amenés à admettre que, nerf moteur du tube digestif, le pneumogastrique est aussi le nerf moteur de la vésicule biliaire. Toutefois, ils ne se refusent pas à croire à l'influence motrice du sympathique. Pour eux, celui-ci provoquerait une contraction progressive et soutenue tandis que le vague produirait une contraction plutôt brusque.

Bainbridge et Dale considèrent les expériences de Doyon comme faussées par certaines causes extrinsèques, en particulier la tuméfaction du foie et l'accroissement du tonus musculaire dus à l'hyperémie. Pour eux, le nerf moteur de la vésicule est le pneumogastrique. En effet, entre leurs mains, l'excitation du vague augmente le tonus et le rythme du muscle vésiculaire. Celle du sympathique amène, au contraire, le relâchement de la paroi vésiculaire. Mais le splanchnique droit contient aussi des fibres motrices dont l'action devient manifeste quand l'expérience est précédée de la saignée du chien ou de l'arrêt de sa circulation.

L'étude expérimentale de l'innervation des voies biliaires a été reprise dans ces dernières années par Westphal qui est arrivé aux conclusions suivantes. *L'excitation du pneumogastrique* provoque des effets variables avec l'intensité de ladite excitation. Avec une légère excitation électrique ou pharmacologique on obtient une contraction de la vésicule qui diminue de volume en même temps que se dilate le cholédoque dans ses segments supérieur et moyen et qu'apparaît un péristaltisme net dans la région du sphincter d'Oddi. Une forte excitation entraîne une exagération générale de la contraction cholécystique avec élévation de la pression intravésiculaire, rétrécissement du col de la vésicule et de la partie supérieure du canal cystique, spasme total ou partiel de la partie duodénale du cholédoque. En pareil cas la dilatation du cholédoque

moyen et supérieur se produit progressivement comme conséquence de l'arrêt de l'écoulement que provoque la contracture persistante à l'embouchure. *L'excitation du grand sympathique* entraîne, d'après Westphal, le relâchement du tonus et l'inhibition des mouvements dans toute l'étendue des voies biliaires, d'où chute de la pression dans la vésicule et dilatation apparente de la région duodénale. L'inhibition de l'écoulement en pareil cas serait aussi due à la fermeture isolée de l'anneau sphinctérien. *La paralysie du pneumogastrique* par l'atropine produit le même tableau, chute du tonus de la vésicule biliaire, inhibition du péristaltisme duodénal avec dilatation de sa deuxième partie, inhibition de l'écoulement biliaire par fermeture et non par spasme du sphincter de la papille. *La section du pneumogastrique* ne provoque aucun trouble de motilité notable, mais une excitabilité plus grande qu'il est facile de constater en agissant sur le bout périphérique et qui tient à la suppression des actions inhibitrices passant par le vague. L'excitation du bout central n'agit pas directement, mais indirectement, par les modifications du rythme respiratoire qui est ralenti et plus profond, ce qui retentit sur la pression vésiculaire. *La section du splanchnique* dans la zone préganglionnaire est suivie d'un péristaltisme exagéré dans toute la portion duodénale du cholédoque et de l'évacuation de la vésicule par hypertension du vague ou par insuffisance relative du sphincter. *La section double du pneumogastrique et du splanchnique* n'est suivie d'aucun trouble de la motilité des voies biliaires ; en particulier, la fermeture des voies biliaires est conservée. Mais l'*excitation du bout périphérique du pneumogastrique* provoque l'évacuation brutale des voies biliaires par suite de la perte du pouvoir de fermeture pour le sphincter et de la production des contractions vésiculaires. Cette insuffisance motrice du sphincter d'Oddi est, en pareil cas, aussi manifeste à la suite d'une excitation locale.

De ces différentes constatations semble se dégager cette notion que le pneumogastrique est le nerf excito-moteur de la vésicule. Elle cadre avec les résultats des recherches pharmaco-dynamiques faites par nous-mêmes sur la vésicule isolée, recherches que nous avons exposées p. 450 et qui ont été également poursuivies avec le même résultat par Lieb, Mac Whorter et Ischiyama.

Hitoo Iwanaga a, de son côté, étudié les effets des excitations nerveuses spécialement sur le sphincter d'Oddi. *L'excitation électrique du vague* produit d'après lui la contraction du sphincter, mais parfois on observe passagèrement, une minute après l'excitation, un relâchement apparent. *L'excitation du sympathique* provoque nettement l'ouverture du cholédoque, mais parfois il y a contraction du sphincter par excitation du grand splanchnique droit. Par contre, dans la majorité des cas, l'excitation du grand splanchnique gauche reste sans aucune influence même après injection d'atropine pour paralyser le vague. A la suite de la *paralysie du vague* ou de la contraction tétanique du

sphincter par de fortes excitations, on ne peut obtenir l'évacuation réflexe de la bile si on irrite la muqueuse duodénale avec des cholagogues. Par contre, *dans les états d'excitation légère du sympathique et du vague,* il n'y a aucune répercussion sur l'évacuation biliaire. *L'excitation du segment pylorique de l'estomac* avec des cholagogues provoque la fermeture du sphincter biliaire au moment où les mouvements péristaltiques arrivent à la tétanisation. *L'excitation de la muqueuse duodénale* avec les cholagogues détermine, au contraire, l'ouverture de la papille de Vater. On observe la même chose après la section complète de tous les nerfs végétatifs et l'auteur attribue cette action aux mouvements péristaltiques du duodénum.

L'étude critique des multiples expériences ci-dessus mentionnées, expériences faites par des auteurs différents, laisse quelques incertitudes dans l'esprit du lecteur en raison de la divergence des résultats obtenus. Ceux-ci valent assurément ce que valent les méthodes et il est à remarquer que la plupart des chercheurs ont employé des techniques personnelles. Toutefois, il faut bien le reconnaître, même ceux qui ont utilisé des méthodes identiques ont parfois abouti à des conclusions différentes. Ces désaccords, assez marqués quant à la physiologie musculaire de la vésicule le paraissent encore davantage en ce qui concerne le sphincter d'Oddi. Aussi considérons-nous qu'il est, à l'heure actuelle, bien difficile de prendre parti dans ce dernier débat et nous bornons-nous à exposer fidèlement l'état actuel de ces difficiles questions sans marquer notre préférence pour telle ou telle conception.

III. — LA FONCTION DE CONCENTRATION BILIAIRE

La bile perd, au cours de son séjour dans la vésicule, une bonne partie de son eau et concentre par là même ses autres éléments, pigments biliaires en particulier, ce qui explique la différence entre la couleur brun-noir de la bile vésiculaire et la teinte brun clair ou jaune d'or de la bile hépatique. En même temps que les pigments se concentrent les autres éléments, les sels biliaires, les lipoïdes tels que cholestérine et lécithine, et enfin les sels minéraux. Depuis longtemps cette action concentratrice de la vésicule était connue des physiologistes et des pathologistes, qui avaient comparé chez l'animal la bile de la vésicule avec la bile hépatique, et chez l'homme la bile des vésicules prélevées au cours des autopsies avec celles des fistules biliaires. Frerichs, Gley, Lambling, Chabrol et Bénard ont fourni à cet égard des chiffres relativement concordants. Nous donnons ici ceux de notre maître, le professeur Roger.

	Bile de l'hépato-cholédoque	Bile vésiculaire
Eau	976	860
Matières solides	24	140
Sels biliaires	5,65	53,70
Cholestérine	0,81	5,75
Lécithine	0,49	2,17
Graisses	0,73	1,50
Savons	0,83	9,39
Mucus et pseudo-mucus	1,72	25,19
Matières colorantes	6,39	16,25
Sels	7,38	7,99

Comme on le voit le rapport de concentration n'est pas parallèle pour toutes ces substances, ce qui donne à penser que la concentration ne s'exerce pas également sur l'ensemble de celles-ci.

L'importance de cette action reste d'ailleurs assez mal précisée, car nous ne connaissons pas exactement la normale à ce point de vue. En comparant les résultats des dosages dans la bile fistulaire et dans la bile vésiculaire au cours des opérations ou des autopsies, on a établi des rapports de concentration un peu variables et qui vont du coefficient 3 pour Aschoff à celui de 8 à 10 ou plus pour Hammarsten (1) et pour Hohlweg que cite Mann, de 6 à 10 ou au-dessus pour Rous et Mac Master. Deux remarques s'imposent à l'égard de ces mesures. La première est que de tels chiffres constituent seulement des moyennes assez grossières. En effet, Gilbert et ses élèves ont insisté sur les variations de composition de la bile chez un même animal. Chez des chiens privés de vésicule et porteurs d'une fistule cholédocienne la teneur de la bile en pigments peut ainsi varier du simple au double suivant les heures. De plus il y a lieu de tenir compte de l'imperfection des méthodes chimiques qui servent à juger de la concentration biliaire et sont généralement basées sur le dosage de la bilirubine.

A l'heure actuelle, on peut, grâce au tubage duodénal, serrer la question de plus près. L'étude des atonies et des stases mécaniques de la vésicule nous a, en effet, permis de constater des hyperconcentrations de la bile cholécystique atteignant et dépassant le coefficient 10. Mais ce sont là des cas pathologiques et nos recherches faites en clinique nous portent à considérer comme normale une concentration de la bile vésiculaire qui ne dépasse pas beaucoup quatre fois celle de la bile hépatique.

La démonstration expérimentale de cette fonction vésiculaire a été faite pour la première fois par Rous et Mac Master à l'aide d'un procédé expérimental ingénieux qui utilise la disposition spéciale des différentes

(1) Hammarsten dans les dosages qu'il a publiés donne pour la bile humaine les chiffres suivants établis pour l'ensemble des matières organiques insolubles dans l'alcool, pigments, mucine et pseudo-mucine : bile de vésicule biliaire, 44,38 o/oo; bile de fistule biliaire, 2,76 o/oo.

parties du tractus biliaire chez le chien. Ces auteurs préparent l'animal de façon à ce que la bile sécrétée par une partie du foie aille dans le canal cystique tandis que celle qui provient de l'autre partie du foie se déverse dans une branche du canal hépatique reliée elle-même à un ballon de caoutchouc inclus dans le ventre de l'animal. Ainsi la bile sécrétée par le foie est divisée en deux parties dont une passe directement dans le sac de caoutchouc tandis que l'autre va dans la vésicule biliaire. Dans ces conditions et en mesurant la teneur des deux variétés de bile en pigments, les auteurs ont trouvé que la concentration de la bile vésiculaire est dix fois plus forte que celle de la bile hépatique. Sans doute, en se basant sur les anciennes recherches de Aschoff et Bacmeister et sur celles plus récentes de Sweet, qui trouvent des pigments biliaires dans les lymphatiques de la vésicule biliaire, pourrait-on penser qu'une partie des pigments est résorbée par la muqueuse cholécystique et qu'ainsi la concentration apparente trouvée par Rous et Mac Master n'est pas encore assez forte ; mais les recherches de Sweet demandent confirmation.

Winkelstein et Ashner ont repris ces expériences sur l'origine de la bile sombre. Ils ont préparé des animaux de façon à récolter parallèlement les contenus du cholédoque, du canal hépatique et du duodénum, certains animaux ayant leur vésicule intacte, d'autres ayant subi la cholécystectomie. Dans ces conditions les auteurs ont observé que, chez les animaux ayant la vésicule intacte, la couleur de la bile cholédocienne après alimentation ou après injection intraduodénale de sulfate de magnésie varie toujours du brun verdâtre foncé au brun noirâtre. Au contraire, chez les animaux ayant subi la cholécystectomie et à l'exception des premières 24 heures qui suivent l'opération, la bile reste invariablement jaune d'or et fluide même après injection d'une solution de sulfate de magnésie dans le duodénum ou après alimentation. Les mêmes auteurs ont fait remarquer que des constatations très voisines peuvent être faites directement dans le duodénum. Mais il y a toutefois de légères différences du fait que la bile subit dans ce segment intestinal une dilution locale et peut-être certaines actions chimiques. Tous ces faits démontrent de façon péremptoire que la bile sombre est bien l'œuvre de la vésicule.

Une autre constatation expérimentale a, dans un ordre d'idées très différent, bien mis en lumière le pouvoir concentrateur de la muqueuse vésiculaire. Elle ressort de certaines ingénieuses expériences de Mann, Bollmann et Depage. Ces auteurs ont vu que, chez des animaux à cholédoque lié, l'ictère apparaît beaucoup plus vite quand la vésicule est exclue ou irritée que lorsqu'elle est intacte. Il est probable que le retard à la résorption sanguine des pigments biliaires, observé en cas de vésicule saine, tient à ce que le cholécyste emmagasine et retient alors dans sa cavité une assez grande quantité de pigments parce que l'action de concentration s'exerce de façon plus prolongée et sur une plus grande quantité de bile.

La résorption d'eau qui se fait dans la vésicule aurait lieu par voie

veineuse d'après Mall. Cependant, comme l'ont fait observer Harer, Hargis et van Metter, le réseau veineux de la vésicule est loin d'être important. Aussi ces auteurs donnent-ils le rôle principal au système lymphatique particulièrement riche à ce niveau. Ayant introduit dans la vésicule une solution de sulfocyanure de potassium, ils ont pu la collecter dans les canaux lymphatiques à l'aide de tubes capillaires et ont montré par là le bien-fondé de leur hypothèse. Bayle est arrivé à une conclusion analogue à la suite d'expériences poursuivies avec le bleu de Prusse.

La concentration de la bile vésiculaire s'opère très rapidement d'après Rous et Mac Master. Nous avons pu récemment nous en rendre compte en observant un cholécystostomisé porteur d'un drain avec flacon collecteur. Chez ce sujet, pendant le jour, alors que la sécrétion biliaire est entretenue plus ou moins abondante par les repas, la bile recueillie se montre toujours peu teintée. Au contraire, lorsqu'au cours de la nuit, l'écoulement cesse pendant quelques heures pour reprendre ensuite, la bile évacuée apparaît beaucoup plus foncée. Nous interprétons ces variations comme la preuve de l'action concentratrice exercée par la vésicule sur la bile qui demeure quelque temps dans sa cavité, la moindre abondance de la sécrétion nocturne permettant cette stagnation.

Il reste à préciser quel est l'intérêt de la concentration de la bile vésiculaire. Mann qui a étudié cette question pense qu'il réside dans la propriété qu'ont les sels biliaires d'être à peu près les seules substances susceptibles d'activer la sécrétion de la bile quand on les injecte par voie intraveineuse ou intraduodénale. Assurément ces sels sont un élément normal de la bile, mais, expérimentalement, ils n'agissent que lorsqu'on les emploie en quantité égale à celles qu'ils atteignent dans la bile vésiculaire. En somme, pour Mann et quelques autres chercheurs, la vésicule biliaire fait partie d'un mécanisme complexe d'excitation sécrétoire pour le foie. A l'état de jeûne, si la cellule hépatique est en action, ce n'est pas dans le sens d'une sécrétion biliaire. Par contre, à ce moment, la vésicule contient une certaine quantité de bile qui se concentre progressivement en sels biliaires du fait que le sphincter d'Oddi ne permet qu'à de rares intervalles l'évacuation dans le duodénum. Après l'alimentation, quand le chyme acide traverse le pylore, il provoque l'ouverture du sphincter et la chasse de la bile vésiculaire. Cette bile est concentrée en sels biliaires qui, réabsorbés par l'intestin, stimulent la sécrétion biliaire au moment où celle-ci est nécessaire. Plus tard, quand l'estomac s'est vidé, le sphincter s'ouvre plus rarement, et progressivement l'activité de la cellule hépatique revient à ce qu'elle était pendant l'état de jeûne.

Peut-être un autre élément entre-t-il en jeu dans les effets de la concentration biliaire. C'est l'accumulation sous un volume restreint de tous les constituants de la bile qui jouent un rôle au point de vue de la digestion intestinale. Il est évident que, grâce à cette concentration,

le duodénum reçoit au moment propice une plus grande quantité d'éléments favorisant puissamment la digestion intestinale, sans compter que cet apport biliaire concentré suractive toutes les sécrétions du carrefour duodénal. On sait, en effet, combien l'absence ou l'insuffisance de bile modifie défavorablement la digestion. Il est, d'autre part, probable que, grâce à cet extrait biliaire concentré naturel, les putréfactions intestinales se trouvent plus ou moins complètement entravées. Cette antisepsie est réalisée par de multiples actions indirectes qu'a bien mises en évidence notre maître, le professeur Roger. La fréquence des infections intestinales chez les cholécystectomisés récents donnerait quelque corps à cette hypothèse.

Dans la physiologie pathologique des voies biliaires cette action de concentration comporte de multiples variations qui dérivent soit de l'insuffisance du sphincter d'Oddi permettant le passage direct de la bile dans l'intestin sans étape vésiculaire, soit de l'arrêt ou de l'insuffisance de la sécrétion biliaire par le foie, soit au contraire de l'augmentation de pression dans la vésicule comme il arrive dans les occlusions temporaires du cystique. Il faut aussi tenir compte de l'inflammation et de la sclérose des parois vésiculaires qui, ainsi que le montre l'observation clinique, peut entraver plus ou moins complètement la résorption de l'eau. Johnston, Ravdin, Riegel et Allison ont montré que la vésicule enflammée, tout en perdant la faculté de concentration, détermine, d'autre part, une diminution du calcium et des sels biliaires et aussi, par contre, une augmentation des chlorures et de l'acide carbonique biliaires. De ceci résulterait une modification du *p*H biliaire dans le sens de l'acidification, modification qui peut devenir un facteur déterminant de premier plan dans la précipitation du calcium et du cholestérol tenus normalement en suspension colloïdale dans la bile.

A l'inverse, dans certains cas de péricholécystite ou d'atonie de la musculature vésiculaire, la stase biliaire engendre une concentration excessive. Celle-ci peut s'accompagner de troubles de concentration moléculaire et de modifications de l'acidité ionique qui ont probablement aussi des rapports importants avec la genèse des calculs. Le métabolisme hydrique de la vésicule se présente d'ailleurs sous des modalités variables selon l'état anatomique. A l'état normal, en présence d'une certaine pression du liquide biliaire, il y a résorption. Au cours des lésions inflammatoires ou obstructives, il y a au contraire excrétion à prédominance séreuse ou muqueuse.

Enfin, même dans les conditions normales, la concentration biliaire varie avec la fréquence et l'importance des évacuations vésiculaires, lesquelles sont liées elles-mêmes à la fréquence et à la composition des repas, certains aliments comme les corps gras, l'huile d'olive en particulier, ayant une action plus cholécystokinétique que d'autres. On voit qu'il faut interpréter avec beaucoup de prudence les troubles de la concentration vésiculaire. Toutefois on peut admettre qu'habituellement une bile vésiculaire qui n'est pas d'un brun foncé traduit un trouble important de la fonction de concentration.

Il nous faut encore faire observer que c'est à la fonction étudiée ici qu'est liée la possibilité de la cholécystographie. C'est parce que la vésicule concentre la bile chargée de phénoltétraiodphtaléine qu'elle devient visible aux rayons X. Hoesch qui a étudié les rapports entre le processus de concentration et la possibilité de faire apparaître radiologiquement la vésicule, a donné à cet égard des chiffres intéressants. L'étude de la cholécystographie a fourni d'autres données sur la fonction de concentration. De nombreux auteurs, en particulier Whitaker, Boyden, ont, en effet, observé soit sur l'animal, soit sur l'homme qu'après l'ingestion d'aliments qui vident partiellement la vésicule, l'ombre provoquée par la phénolphtaléine tétraiodée augmente en densité alors que la vésicule diminue de volume et que la bile radio-opaque diminue de quantité. En sacrifiant à intervalles variés les animaux ainsi traités ils ont constaté qu'effectivement, au fur et à mesure que la vésicule se vide, la bile devient plus foncée et plus visqueuse, c'est-à-dire plus concentrée. Boyden donne du phénomène l'explication suivante. Tandis que le réservoir biliaire s'évacue, sa muqueuse se plisse et arrive à rappeler un peu celle de l'intestin grêle. Le rapport de la surface muqueuse au volume du liquide contenu augmente donc et, de ce fait, la concentration devient d'autant plus active que la vésicule est moins tendue.

On est assez mal fixé sur les voies nerveuses qui commandent l'action de concentration. Les expériences de Westphal paraissent toutefois démontrer que celle-ci persiste après section du pneumogastrique.

IV. — LA FONCTION D'ABSORPTION OU DE RÉSORPTION VÉSICULAIRE

La fonction absorbante de la vésicule est analogue à la précédente en ce sens que la résorption, au lieu de porter sur l'eau, s'adresse aux autres éléments constituants de la bile. Cette fonction a été bien étudiée par les histologistes, Aschoff et Policard en particulier. On sait d'ailleurs, depuis Virchow et Ranvier, que l'épithélium de la vésicule biliaire rappelle de près celui de l'intestin dont le pouvoir d'absorption ne saurait être discuté, mais le point important dans cette question est de déterminer sur quelles substances s'exerce l'absorption vésiculaire.

En ce qui concerne les graisses, la vérité a eu quelque peine à s'établir, quoiqu'elle ait été déjà entrevue par Virchow, puis par Ashoff. On a, contrairement à ces auteurs, soutenu que les graisses sont sécrétées et non absorbées par la muqueuse. Mais la disposition des gouttelettes graisseuses à l'intérieur des cellules a démontré le mal-fondé de cette opinion. Très fines au pôle distal, ces particules paraissent de plus en plus importantes à mesure qu'on s'approche du noyau et disparaissent dans la région basale pour se retrouver ensuite dans les interstices cel-

lulaires. C'est une disposition tout à fait analogue à celle qui existe sur l'épithélium intestinal. Policard a, en outre, donné à l'appui de la similitude d'action des deux muqueuses, un autre argument qui est « l'étroite ressemblance du chondriome de la cellule épithéliale vésiculaire avec celui de la cellule intestinale ».

A côté du problème des graisses, se pose la question si débattue de l'absorption de la cholestérine. Les travaux des histologistes, ceux de Policard, en particulier, semblent avoir fait justice de la théorie de Naunyn qui admettait la sécrétion de la cholestérine par la muqueuse vésiculaire. Policard croit que la cholestérine est absorbée, pour une part importante, sous la forme diffuse décrite par Meyer et Scheffer et met le fait en évidence par l'emploi du réactif de Golodetz. D'après lui, la présence de la cholestérine dans la cellule serait plutôt liée à des mutations intracellulaires des graisses qu'à une absorption directe du corps en question. Ces différentes notions ont été confirmées dans les travaux de Hitoo Iwanaga. Cet auteur a constaté également la résorption des graisses neutres et de la cholestérine par la muqueuse vésiculaire. Il a admis que le phénomène se produit non par une décomposition préalable en sels solubles dans l'eau, mais par l'absorption directe de ces graisses à l'état de gouttelettes fines prises directement par les cellules épithéliales. La même confirmation a été donnée par Torinoumi qui, sur des chiens à cystique lié, la vésicule renfermant une bile de composition connue, a vu disparaître jusqu'à 50 o/o de la cholestérine primitivement introduite dans le cholécyste. Dans un travail poursuivi avec J. Hesse et exclusivement basé sur les résultats du tubage duodénal chez l'homme, l'un de nous est revenu sur cette question et a cru pouvoir admettre que, contrairement aux résultats de l'expérimentation animale, la vésicule humaine peut, dans certains cas, ajouter de la cholestérine à la bile qui lui vient du foie. Notre opinion n'est d'ailleurs pas isolée. D'autres auteurs, en particulier Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, Gosset et Loewy, Delrez et Cornet, Hartmann et Petit-Dutaillis, ont admis, en effet, cette action sécrétoire après des observations que nous ne jugeons malheureusement pas tout à fait concluantes.

Les déductions que divers auteurs ont tirées de leurs expériences sur l'état de la vésicule après castration, semblent apporter une confirmation à la thèse de la sécrétion cholestérinique par la muqueuse vésiculaire dans cette condition expérimentale. Ainsi en est-il des recherches de Lino et de Francesco Spirito. Ce dernier a ovariectomisé six chiennes et six lapines, lesquelles, au bout d'un an, ont été abattues, 12 heures après un dernier repas. L'examen de leurs vésicules a confirmé les observations de Lino. Chez les chiennes, à première vue, on note un épaississement généralisé de l'organe ; les papilles muqueuses de dimensions uniformes et de coloration jaunâtre sont très apparentes et présentent l'aspect framboisé ; la bile paraît épaissie et trouble. Chez la lapine, la paroi est également épaissie ; mais la coloration jaunâtre fait

défaut. Histologiquement, en plus de l'épaississement général des parois de la vésicule chez la chienne, la muqueuse est le siège d'une intense prolifération hyperplasique. Celle-ci se manifeste soit par l'accroissement en nombre et en dimension des papilles, soit par la multiplication des formations pseudo-glandulaires, sous-jacentes aux papilles que constituent des enfoncements de l'épithélium vésiculaire dans le tissu conjonctif. Les préparations, destinées à démontrer les variations de la teneur en graisses, permettent de constater qu'individuellement les cellules muqueuses sont en général farcies de grains graisseux d'espèces diverses. Le même état graisseux existe dans les éléments épithéliaux des formations glandulaires de la muqueuse. La graisse abonde également dans le chorion muqueux et les autres plans de la paroi vésiculaire. Il est important de remarquer qu'en de très nombreux points de la surface externe des cellules épithéliales, naissent des gouttes de graisse, de divers volumes, qui tombent ensuite dans la cavité vésiculaire. De ces diverses constatations, Spirito a conclu à l'influence que la castration exerce sur la vésicule. Il pense qu'en ce qui concerne les graisses en général, on peut attribuer aux parois du cholécyste le pouvoir d'élimination. Toutes ces graisses, vues au microscope polarisateur, sont en quelques points biréfringentes, ce qui fait penser qu'en majeure partie elles sont constituées par du cholestérol.

Si l'on compare les données fournies par la gestation et la castration, il faut observer que, tandis que, chez la femelle pleine, la production de nucléo-albumine phosphorée augmente beaucoup ainsi que la teneur en graisse, il n'existe chez la femelle castrée aucune modification quantitative de la nucléo-albumine, mais un accroissement vraiment impressionnant de la teneur graisseuse.

Dans l'ensemble il faut bien reconnaître que beaucoup des expériences ci-dessus rapportées sont loin d'être concluantes, car, dans bien des cas, elles peuvent être interprétées dans des sens différents.

Aschoff et Baemeister ont admis également l'absorption des pigments biliaires. Policard l'a niée, et a soutenu que cette assertion est basée sur de fausses apparences déterminées par l'imprégnation cadavérique. En fait, on n'observe rien qui ressemble à une absorption pigmentaire lorsqu'on étudie des vésicules prélevées sur l'animal vivant. Par contre, l'absorption des acides biliaires à travers la paroi vésiculaire semble admise par les auteurs et en dernier lieu, a été démontrée par Riegel, Ravdin et Johnston qui la considèrent comme assez importante.

Le pouvoir de résorption de la vésicule biliaire à l'égard des substances étrangères à la bile a été étudié expérimentalement par Hitoo Iwanaga. Cet auteur a montré que toute une série de produits, phénolsulfonephtaléine, indigo-carmin, bleu de méthylène, iodure de potassium, peuvent être facilement résorbés par la muqueuse de la vésicule. L'élimination urinaire commence 20 minutes après l'injection intravésiculaire et atteint son maximum en 1/2 heure à 1 heure. Pour la première heure la quan-

tité éliminée par cette voie atteint chez le lapin 16,7 o/o et chez le chien 9,5 o/o de la substance injectée. Si on dilue la phénolsulfonephtaléine dans de l'eau la résorption est augmentée quantitativement sans que le début du phénomène se trouve déplacé. L'augmentation des quantités résorbées n'est d'ailleurs pas proportionnelle au degré de dilution. Enfin la dilution dans du sérum physiologique, dans des solutions de chlorure de sodium à 10 o/o ou de sucre à 1 o/o, donnent les mêmes résultats que celles dans l'eau simple. La narcose et la simple laparotomie paraissent sans influence sur le pouvoir de résorption. Il n'en est pas de même du mauvais état général, que celui-ci tienne à l'intervention opératoire ou à des affections surajoutées, toutes causes par lesquelles le pouvoir de résorption se trouve diminué. Par contre, l'inflammation mécanique ou bactérienne de la vésicule active le phénomène.

La vésicule résorbe également les solutions toxiques qui sont injectées dans sa cavité à l'aide d'une fistule biliaire, par exemple, le chlorhydrate de morphine ou de pilocarpine. On peut, en effet, voir apparaître 15 à 18 minutes après l'injection intravésiculaire de ces produits les signes propres à leur action toxique.

Ces recherches ont été précisées par un autre savant japonais, Kokishi Nakashima, à l'aide d'un dispositif expérimental plus parfait en ce sens qu'il ne détermine aucune lésion vésiculaire. C'est là une précaution fort importante quand on étudie des phénomènes de résorption. Cet auteur a constaté que l'absorption vésiculaire dépend surtout des qualités physiques du colorant, en particulier de sa diffusibilité, beaucoup plus que de ses qualités chimiques. Toutefois, les colorants à réaction alcaline seraient, toutes choses égales d'ailleurs, mieux absorbés que les autres. Dans cette absorption il est, d'après l'auteur, probable que le principal rôle revient à la circulation lymphatique cholécysto-hépatique et cette circulation aurait de ce fait un rôle fort important en pathologie.

Ces faits sont très intéressants, mais, si l'on s'en tient uniquement à la physiologie normale, on peut dire que la fonction absorbante de la vésicule, si tant est qu'elle existe, paraît d'une assez faible importance. Les seuls corps pour lesquels elle doit être admise sans conteste sont les graisses. Toutefois la muqueuse cholécystique ne saurait à ce point de vue être mise en parallèle avec la muqueuse intestinale, son rôle étant absolument infime par rapport à celui qui est dévolu à cette dernière. En physiologie pathologique l'absorption vésiculaire joue un rôle indéniable, même pour les pigments. Elle explique la transformation en bile blanche du contenu vésiculaire normalement coloré, transformation qui est réalisée lors de l'obstruction du canal cystique. Comme on le sait, on désigne sous le nom de bile blanche le liquide incolore qu'on trouve dans la vésicule dans certains cas où un obstacle permanent s'oppose à l'écoulement de la bile. L'étude histopathologique et chimique de ce liquide a montré à Gosset et ses colla-

borateurs, Lœwi, Mestrezat et Magrou, qu'il constitue un dialysat équilibré du sang contenant parfois un peu de mucine sécrétée par l'épithélium et qu'en pareil cas la muqueuse vésiculaire a fonctionné comme une membrane de dialyseur.

V. — LA FONCTION SÉCRÉTOIRE DE LA VÉSICULE

L'épithélium de la vésicule sécrète, chez l'homme, une mucine et, chez certains animaux, une pseudo-mucine. Le débit de cette sécrétion a pu être fixé à 20 centimètres cubes pour 24 heures par Birch et Sprong, après une cholécystostomie pratiquée chez deux individus atteints d'occlusion cystique. D'après Justin-Besançon on trouve de 2 à 25 grammes de mucus par litre de bile. Le mucus biliaire, que l'on peut facilement isoler dans la bile de fistule biliaire ou le liquide de tubage duodénal, se coagule lentement sous forme d'un réticulum extrêmement fin, et entraîne avec lui, soit de la cholestérine, soit du bilirubinate de chaux. Il provient un peu de la desquamation cellulaire et beaucoup de la sécrétion épithéliale. Ceci rappelle la sécrétion muqueuse intestinale. Toutefois, on ne trouve du mucus spécifiquement colorable que dans la bile. Les cellules ne sécrètent que du mucigène et la différenciation chimique ne s'y poursuit jamais entièrement. Le mucus augmente la viscosité de la bile et agit surtout en maintenant l'équilibre colloïdal des éléments qui y sont dissous.

Bauer et Hakki qui, sur les conseils de leur maître Leriche, ont étudié expérimentalement la sécrétion du mucus par l'épithélium de la vésicule admettent que, dans l'épithélium vésiculaire, il n'existe pas deux espèces de cellules, des cellules absorbantes et des cellules à mucus, mais bien un seul type capable de fonctionner soit comme cellule absorbante, soit comme cellule à mucus, et ceci confirme les idées de Prenant et de Policard. Lorsque la fonction absorbante de l'épithélium vésiculaire est supprimée à la suite d'une ligature du cystique ou d'une cholécystogastrostomie, les cellules de revêtement prennent les caractères de cellules à mucus. Il en est de même lorsque l'on greffe un fragment de muqueuse vésiculaire dans la cavité péritonéale. Toute viciation du fonctionnement physiologique normal des cellules de l'épithélium vésiculaire semble entraîner leur transformation en cellules à mucus. Cette sécrétion muqueuse est encore plus exagérée si à la suite de la ligature du cystique on introduit un calcul dans la vésicule. Toïda, Bauer et Hakki ont recherché à cet égard l'influence des inflammations dues à des germes microbiens de virulence atténuée. Il existe ici aussi une transformation mucoïde manifeste, mais peut-être pas plus marquée que dans la vésicule en exclusion aseptique. Pour les auteurs strasbourgeois, la

suppression expérimentale de la fonction physiologique d'absorption de l'épithélium vésiculaire représente le facteur essentiel de la transformation mucoïde. Ces recherches sont corroborées par celles de Chambon, Mallet-Guy et van der Linden. Pour ces auteurs, la mucine vraie, qui n'existe qu'à l'état de traces dans la bile du chien normal, s'accroît nettement après la cholécystogastrostomie et encore de façon plus massive à la suite de la ligature du cholédoque, cette augmentation étant bien le fait d'une hypersécrétion mucineuse et non de la résorption de la bile sécrétée. Ces constatations faites chez le chien se retrouvent exactement semblables en pathologie humaine.

Ajoutons enfin que la transformation mucoïde est réversible, les cellules épithéliales reprenant leur type primitif quand la cause pathologique a cessé d'agir.

A propos de la sécrétion, nous rappellerons ici ce que nous avons écrit plus haut, à savoir que les graisses et la cholestérine trouvées dans l'épithélium vésiculaire relèvent d'une absorption directe pour les graisses et d'une mutation sur place des lipoïdes absorbées pour ce qui est de la cholestérine. Il nous faut cependant rappeler que la sécrétion de la cholestérine par l'épithélium cholécystique n'est pas niée par tout le monde (p. 480).

Gosset, Loewi et Magrou ont transposé cette théorie dans la pathologie et considéré que le curieux type anatomo-pathologique connu sous le nom de *vésicule fraise* traduit un trouble de la sécrétion cholestérinique et constitue le premier stade de la lithiase biliaire. Nos travaux, ceux de Lecène et Moulonguet, de Stewart, de Bergeret et Dumont ne semblent pas confirmer cette opinion.

Plusieurs hormones ont été attribuées au cholécyste. Leede a prétendu qu'il en produit une à action excito-sécrétoire sur le foie et le pancréas. Mais l'action qu'a la vésicule sur le foie peut être expliquée sans intervention hormonale ainsi que le montre une expérience de Demel et Brummelkamp. Ces auteurs, ayant introduit un cathéter dans le canal hépatique gauche, ont étudié le débit de la bile hépatique, suivant que la vésicule est à l'état de réplétion ou de vacuité. Tandis que, la vésicule étant pleine, la bile s'écoule avec une vitesse de 6 gouttes par minute, le débit augmente à 15 et 17 gouttes quand le cholécyste est vidé par aspiration. Si on admet la rectitude de ces expériences, on est amené à conclure que le débit de la bile hépatique est en rapport inversement proportionnel avec l'état de plénitude de la vésicule biliaire.

Ischyama a isolé dans la paroi vésiculaire la « cholécystokinin » qu'il considère comme une hormone ressemblant à la choline, hormone agissant sur les centres autonomes de la paroi vésiculaire et déclenchant les contractions spontanées. Mais cette cholécystokinin capable de déclencher la contraction vésiculaire a été décrite par Ivy et

Oldberg comme sécrétée par la paroi duodénale dans laquelle elle prendrait naissance quand les acides arrivent au niveau du duodénum.

Enfin Pribram vient d'isoler une hormone sécrétée par la paroi vésiculaire, le « cholézysmon », qui aurait la propriété d'augmenter considérablement l'action de la lipase pancréatique, mais resterait sans action sur la trypsine et l'amylase. Cette hormone aurait, en outre, un certain pouvoir cholérétique, mais serait entièrement différente des sels biliaires dans sa constitution chimique.

Pribram met en évidence l'action du cholézysmon par deux sortes d'expériences que l'un de nous a tenté de contrôler avec G. Bonnet :

1° *In vitro* : la bile vésiculaire diluée, de façon à présenter la même concentration que la bile hépatique, dédouble sous l'action du cholézysmon une plus grande quantité de graisses. De même, un extrait de paroi vésiculaire est plus actif que la bile vésiculaire dans la digestion des graisses.

2° *In vivo* : chez des malades cholécystectomisés, pour lesquels la courbe de lipémie provoquée est aplatie, tandis que la tolérance aux graisses reste nulle, on peut, par injection parentérale de cholézysmon, rétablir une assimilation normale des graisses, et décaler la courbe de lipémie. Ce produit serait donc indiqué, d'après l'auteur, dans tous les cas d'insuffisance pancréatique, hépatique ou vésiculaire.

Comme la cellule intestinale, la cellule biliaire est douée de propriétés réductrices si bien que la présence d'urobiline dans la vésicule n'implique pas la provenance hépatique de ce pigment. Il peut se former aux dépens des catalases de l'épithélium cylindrique. Cette thèse a été longuement défendue par Royer, de Buenos-Ayres. D'autre part, Dumont et Justin-Besançon ont constaté que dans une bile de porc abandonnée dans la vésicule pendant plusieurs jours, il se forme beaucoup d'urobiline. Les extraits de la paroi vésiculaire seraient, d'après eux, capables, *in vitro*, de transformer la bilirubine en urobiline.

VI. — LA SENSIBILITÉ DE LA VÉSICULE

La sensibilité vésiculaire n'est habituellement mise en jeu que dans les cas pathologiques. En pareil cas on peut étudier, soit des douleurs locales ou irradiées, soit les réflexes pathologiques multiples qui portent en particulier sur l'appareil cardio-vasculaire (rythme cardiaque, circulation coronarienne, pression artérielle) ou sur le tube digestif (spasmes gastriques, diarrhées ou constipations spasmodiques).

C'est peut-être la sensibilité vésiculaire déclenchant un réflexe au niveau du foie qui explique l'action de la distension du réservoir vésiculaire sur la sécrétion hépatique. Comme nous l'avons exposé plus haut,

Demel et Brümmelkamp ont montré que sa dilatation exagérée détermine un arrêt de la sécrétion hépatique. Mann a fait une curieuse expérience qui montre l'activité hépatique conditionnée dans une certaine mesure par l'activité vésiculaire. Un chien est préparé avec un tube de caoutchouc dans le cholécyste et une sonde urétérale dans le canal hépatique, puis après cicatrisation, soumis à un jeûne de 18 heures. On récolte alors la bile hépatique toutes les 15 minutes, pendant 1 heure, de façon à fixer dans ces conditions le volume de la sécrétion biliaire. Puis, sans rien modifier dans ces conditions expérimentales, on injecte lentement dans la vésicule 20 centimètres cubes d'une bile prise dans la vésicule d'un autre animal. En peu de temps, le flux hépatique paraît très augmenté et la quantité totale sécrétée en une heure dans cette seconde phase de l'expérience est deux ou trois fois plus forte que dans la première.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES APRÈS LA CHOLÉCYSTECTOMIE

Quand on connaît l'importance des fonctions vésiculaires, on se demande comment peuvent fonctionner les voies biliaires extra-hépatiques après l'exérèse chirurgicale de la vésicule ou sa suppression fonctionnelle du fait d'un processus pathologique. A ce sujet il est bon de souligner le caractère trop simpliste du raisonnement tenu par certains auteurs qui ont dénié tout rôle physiologique à la vésicule sous le prétexte que la cholécystectomie ne semble pas retentir gravement sur la vie. En réalité, l'exérèse de beaucoup d'organes des plus utiles n'entraîne pas fatalement des troubles graves de l'organisme, surtout lorsque cette exérèse est réalisée après que l'organe est devenu fonctionnellement inexistant.

Oddi a, le premier, supprimé expérimentalement la vésicule biliaire pour étudier les fonctions de cet organe. Il a ainsi observé une dilatation de canaux cystique, hépatique et cholédoque, dilatation atteignant deux ou trois fois le volume normal. C'est même cette disposition qui l'a conduit à chercher l'appareil de fermeture mis en jeu en pareil cas au niveau de l'extrémité inférieure du cholédoque. Ces expériences ont été répétées par de nombreux chercheurs, de Vogt, Eisendrath et Wood, Hartmann et son élève Hautefort, Holweg, Judd et Mann, Masse, Rosenberg et Rost. Presque tous ont obtenu des résultats analogues à ceux d'Oddi sur les espèces animales les plus variées. Beaucoup de chirurgiens, en particulier Hartmann et Hautefort, ont aussi noté la dilatation de certaines portions du tractus biliaire chez l'homme après la cholécystectomie et constaté qu'en pareil cas le cholédoque se vésiculise. Les recherches expérimentales et l'observatoin clinique concordent donc pour démontrer que l'ablation de la vésicule est ordinairement suivie d'une dilatation des parties restantes du tractus biliaire extrahépatique. Si on a laissé un fragment de canal cystique d'une longueur suffisante, ce tronçon peut se dilater en forme de poire jusqu'à atteindre une capacité égale à 1/10 de la vésicule enlevée. Si le canal cystique est complètement enlevé, il y a seulement dilatation du tractus biliaire restant. La dilatation ne se produit toutefois ni dans la portion intramurale du cholédoque, ni dans les conduits intérieurs du foie. Sweet a aussi fait

jouer un rôle à la dilatation des saccules pariétaux. On sait, en effet, qu'à côté des formations connues sous le nom de glande de Luschka, existent certaines hernies de la muqueuse à travers des lacunes de la tunique fibro-musculaire de la muqueuse vésiculaire. Celles-ci ont été étudiées par Hohlweg, puis par Else, et existent non seulement dans la paroi de la vésicule, mais encore dans celle des grands conduits biliaires tant intra qu'extra-hépatiques. Leur développement considérable après la cholécystectomie permet de les assimiler à des vésicules biliaires accessoires.

Judd et Mann ont complété ces notions en étudiant le tonus du sphincter après la cholécystectomie. Ils ont montré que celui-ci joue un rôle capital dans ces phénomènes. Si, en effet, on détruit les fibres musculaires entourant le canal dans sa portion intramurale il n'y a plus de rétrodilatation.

Enfin Rost, puis Klee et Klüpfel, ont étudié les décharges biliaires chez des chiens munis de fistules duodénales permanentes après cholécystectomie. Ils ont constaté qu'elles répondent à deux types principaux qui quelquefois se succèdent à échéances différentes après l'opération. Dans un premier type on observe un écoulement goutte à goutte dans le duodénum de façon plus ou moins constante et la moindre irritation provoque la décharge d'un petit flot de bile. Chez certains chiens, ce flux constant consécutif à la cholécystectomie ne s'arrête pas, même après de nombreux mois. Dans un autre type, les intervalles entre les écoulements s'allongent graduellement, jusqu'à ce que les chiens réagissent comme des animaux normaux. L'injection de peptone dans le duodénum en pareil cas ne provoque pas de décharge biliaire. Klee et Klüpfel ont obtenu des résultats analogues dans les mêmes expériences.

Après la cholécystectomie chez l'homme, surtout chez les sujets ayant présenté des phénomènes angiocholitiques avant l'opération, on peut voir apparaître des coliques, de la fièvre et de l'ictère, tous phénomènes liés à l'hypertonie ou spasme réflexe du sphincter d'Oddi, dépendant eux-mêmes de l'inflammation régionale (Jacobovici et Pavel). Le tubage duodénal avec instillation du sulfate de magnésie ou l'installation du tube d'Einhorn pendant 2 à 3 heures dans le duodénum ont raison de cette grave complication.

On a étudié aussi les effets de la cholécystectomie sur les fonctions des différents segments du tube digestif, sécrétion et motricité gastrique ou intestinale, activité pancréatique. Les résultats obtenus par les divers observateurs dans ce domaine sont relativement divergents et semblent varier avec la constitution vago-sympathique des sujets.

A cet égard un fait cependant mérite d'être retenu. Hartmann et Petit-Dutaillis ont observé qu'après la cholécystectomie on voit souvent disparaître l'hypercholestérinémie des lithiasiques. Ceci pourrait s'expliquer par un meilleur drainage biliaire. Par ailleurs Rosenthal, Fohr, Falkenhausen et Freund n'ont pas constaté une augmentation dans la sécrétion des sels biliaires après la cholécystectomie chez l'homme.

TROISIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES EN FONCTION DE L'ANATOMIE COMPARÉE DE L'EMBRYOLOGIE ET DE LA TÉRATOLOGIE

L'étude de l'anatomie comparée des voies biliaires extra-hépatiques n'est pas sans intérêt au point de vue de la physiologie de la vésicule. C'est, en effet, en se basant sur cette étude, que certains auteurs, comme Woods Hutchinson, ont pu avancer que le cholécyste est un organe vestigial dépourvu de rôle dans l'organisme. Ils ont invoqué, à l'appui de cette thèse, l'exemple de l'éléphant, du daim, du rat et du cheval, tous animaux qui, à l'état normal, ne présentent pas de réservoir biliaire. Les mêmes auteurs ont été jusqu'à rapprocher la vésicule et l'appendice pour leur soi-disant inutilité pratique et leur caractère régressif. Les notions exposées ci-dessus nous dispensent de discuter cette opinion.

Il est intéressant de faire observer que, comme l'ont vu Mann, Brimhall et Foster, l'absence de vésicule n'est pas compensée dans la série animale par la longueur et le diamètre des voies biliaires extra-hépatiques. Il faut d'ailleurs faire observer que dans certaines espèces animales l'absence de vésicule n'est qu'apparente, celle-ci se trouvant incluse dans le foie. Cette disposition est assez fréquente chez les reptiles.

D'autres auteurs comme Rachfoerd ont essayé, sans plus de succès d'ailleurs, d'expliquer la présence ou l'absence de vésicule par la nature de l'alimentation habituelle, en particulier par la présence ou l'absence des graisses dans celle-ci.

Macalister, puis Mann, ont posé la question sur un autre terrain et se sont demandé si l'absence ou la présence de la vésicule ne sont pas liées à la périodicité de l'alimentation. Ils n'ont rien trouvé de décisif dans ce sens, mais ont conclu toutefois que la vésicule est un réservoir non indispensable à l'alimentation et que d'ailleurs, quand elle existe, elle ne transite qu'une très faible partie de la bile sécrétée par le foie, ce qui est partiellement faux comme nous l'avons démontré plus haut. Higgins a étudié comparativement à cet égard la souris et le rat, la première ayant une vésicule tandis que l'autre en est privé. Il a montré que, chez celui-ci, la vésicule est, en réalité, représentée par une sorte

de réservoir intrahépatique et que, dans ce cas, l'absence de la vésicule est plus apparente que réelle.

On pourrait encore trouver à l'appui du rôle de la vésicule des arguments indirects dans l'embryologie et la tératologie. Si on admet, au point de vue embryologique, que l'importance des organes se mesure à la priorité de leur développement, on peut affirmer que la vésicule biliaire est plus importante que la vessie urinaire. En effet, chez les larves de grenouilles existe déjà le premier organe alors qu'il n'y a pas trace du second. Chez l'homme, l'échéance du développement du cholécyste paraît peu précise, mais on sait que l'ébauche cystique, origine de la vésicule, est très précoce.

La tératologie fournit, elle aussi, un argument qui est de valeur, quoique négatif. C'est la persistance impressionnante de la vésicule dans l'espèce humaine, étant donné que l'absence congénitale n'est guère consignée que dans une trentaine d'observations en tout. On conviendra que cela ne va guère avec la théorie vestigiale.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ÉPREUVE D'EXCRÉTION VÉSICULAIRE PROVOQUÉE

(ÉPREUVE DE MELTZER-LYON, ÉPREUVE DE STEPP)

L'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée, qui a tant occupé l'attention des chercheurs au cours de ces dernières années et a, en quelque sorte, rénové l'étude clinique de la pathologie vésiculaire, soulève une série de problèmes physiologiques du plus haut intérêt. Il n'est, en effet, pas facile de préciser par quel mécanisme est assurée la décharge de la « bile B » après instillation d'une solution de sulfate de magnésie ou de peptone dans le duodénum, et, à cet égard, les explications ont varié suivant les auteurs. On a tout d'abord discuté la question de savoir si la « bile B » représente bien la bile vésiculaire comme l'ont pensé Meltzer et Vincent-Lyon. La plupart des travaux ont confirmé cette manière de voir, et les contrôles opératoires ou nécropsiques faits dans ces dernières années ont démontré l'identité à peu près complète de la bile recueillie à l'aide de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée avec celle qui est prélevée directement dans la vésicule (Friedenwald, Martindale et Kearney, Whipple, Hollander, Stepp, Lepehne, Deloch, Chiray, Lebon et Milochevitch, Rathery, Labbé, de Moor et Nepveux, Winkelstein, Simici et autres). Par contre certaines recherches expérimentales, en particulier par la méthode des injections colorantes intravésiculaires, ont donné des conclusions plus contradictoires et ont infirmé l'identité des deux biles. Nous avons exposé au début de l'étude sur la contractilité vésiculaire ce qu'il faut penser de ce procédé expérimental et de quelles critiques il est justiciable.

Si on admet que la « bile B » est bien la bile vésiculaire, il reste à préciser quel mécanisme préside à son excrétion après l'excitation duodénale par le sulfate de magnésie. Vincent-Lyon a interprété le phénomène comme subordonné à la loi d'innervation contraire attribuée à Meltzer et Auer. Il admet que le sulfate de magnésie détermine en même temps l'ouverture du sphincter d'Oddi et la contraction de la vésicule... « the inference was plain that of this law of contrary innervation was sound, anything which would cause inhibition of tonus of Oddi's sphincter must, ipso facto, cause contraction of the gallbladder musculature ».

Mais Vincent-Lyon a été au delà de ce qu'a pensé Meltzer quand il a formulé la suggestion ci-dessus rappelée et ses assertions dépassent même la portée de la loi d'innervation. Cette équivoque a d'ailleurs été ultérieurement éclaircie et la pensée de Meltzer peut être dégagée d'une correspondance entre les deux auteurs, correspondance qui a été publiée par Vincent-Lyon au cours de ces dernières années. « The law of contrary innervation applies only to the fonctions of organs of living animals, it does not apply to inorganic substances, it does not mean for instance that magnesium salts which cause a relaxation of one component of an organ must, ipso, cause a contraction of antagonistic component in the same organ, or, baryum salts, which, as a rule, cause a contraction of one component, cause an inhibition of the antagonistic component. » On pourrait en outre faire observer que la loi d'innervation contraire vise le cours normal des phénomènes physiologiques, c'est-à-dire que si l'on peut concevoir qu'une contraction de la vésicule soit suivie d'un relâchement du sphincter d'Oddi, il ne s'ensuit pas que ce dernier phénomène entraîne nécessairement la contraction de la vésicule qui normalement le précède (1). Les travaux de Meltzer et de Vincent-Lyon ont suscité, d'une part, des études critiques relatives à la loi d'innervation contraire et, d'autre part, de nombreuses recherches cliniques ou expérimentales dues à Crohn, Reiss et Radin, Bassler, Luckett et Lutz, Diamond, Winkelstein, Harer, Hargis et van Metter. Des unes et des autres semble se dégager l'idée que le pouvoir contractile de la vésicule serait inexistant, ce qui détruirait les notions acquises depuis les travaux de Doyon. C'est alors qu'a pris naissance l'autre interprétation d'après laquelle le premier rôle reviendrait au sphincter d'Oddi dans le mécanisme de l'exerétion vésiculaire provoquée. Les partisans de cette théorie admettent que l'application du sulfate de magnésie sur la muqueuse duodénale provoque le relâchement du dit sphincter et consécutivement le vidage de la vésicule dans laquelle la bile est maintenue sous une certaine pression d'origine externe pour les uns, interne pour les autres. Nous nous sommes suffisamment expliqués au cours de cet article sur la forme et l'importance de la contraction vésiculaire, sur l'inconsistance des théories et expériences qui la nient et enfin sur les rapports fonctionnels de la vésicule et du sphincter d'Oddi pour n'avoir pas à y revenir ici. Le rôle de la contraction vésiculaire dans l'évacuation de la « bile B » au cours de l'épreuve de Meltzer-Lyon ne nous semble pas pouvoir être mis en doute.

(1) La loi d'innervation contraire doit être entendue physiologiquement. Il n'est pas nécessaire de faire intervenir comme nerfs moteurs le pneumogastrique pour la vésicule et le sympathique pour le sphincter d'Oddi. Ceci peut être aisément compris si l'on se réfère aux travaux de Bayliss et Starling sur la contraction intestinale qui est régie par une loi se rattachant à la loi générale de l'innervation contraire. Une irritation locale d'un segment de l'intestin provoque toujours une contraction au-dessus du point excité et une inhibition du segment sous-jacent malgré l'unité d'innervation anatomique.

On pourrait, s'il en était besoin, trouver encore d'autres arguments à l'appui de cette manière de voir. On ne saurait, en effet, prétendre que l'on obtient de la bile vésiculaire chaque fois que le sphincter est ouvert. Tous ceux qui pratiquent le tubage duodénal savent, au contraire, que, du fait de la présence d'une sonde dans le duodénum, le sphincter s'ouvre et que la bile cholédocienne s'écoule sans que, dans les conditions ordinaires, la bile vésiculaire s'écoule parallèlement ou consécutivement. En somme le sphincter étant ouvert en dehors d'une excitation duodénale par le sulfate de magnésie, la bile vésiculaire n'apparaît habituellement pas. Ceci permet de conclure au rôle inexistant du dit sphincter dans les évacuations qui suivent l'injection du sulfate de magnésie. S'il intervient jamais dans l'épreuve, c'est à titre inverse, comme obstacle à l'écoulement de la « bile B », ainsi qu'il arrive dans certains états pathologiques tels que les ulcères pyloro-duodénaux.

Il reste à préciser le mécanisme par lequel le sulfate de magnésie détermine la contraction vésiculaire. On a discuté sur le point de savoir s'il s'agit d'un réflexe ou d'une action humorale. Tout porte à croire que c'est par un réflexe, voire même par un enchaînement de réflexes que la contraction vésiculaire est produite. On serait en présence de faits comparables au péristaltisme intestinal généralisé que déclenche un purgatif salin. D'ailleurs les analogies entre les contractions péristaltiques intestinales et celles des voies biliaires ont été mises en lumière par Hans Simon de Berlin. Meltzer qu'a préoccupé également cette question a pris parti pour l'hypothèse humorale. D'après lui, le sulfate de magnésie serait, au contact du chlorure de sodium que contient le chyme, transformé en sulfate de sodium et ce dernier agirait par action hématogène sur les centres nerveux du muscle vésiculaire. Nous préférons à cette hypothèse celle du réflexe moteur et nous rappelons à cet égard qu'en dehors du sulfate de magnésie existent beaucoup d'autres substances capables d'engendrer le réflexe vésiculo-moteur, telles par exemple que l'eau acidulée, la solution de peptone de Witte (méthode de Stepp), l'huile d'olive, ainsi que tous les corps gras alimentaires, voire même tout simplement l'eau chaude. On ne saurait appliquer à toutes ces substances la théorie adoptée par Meltzer pour le sulfate de magnésie. Toutefois une action humorale concomitante particulièrement sensible pour le sulfate de magnésie ne doit pas être exclue. Villaret et Justin Besançon qui ont été assez heureux pour pouvoir étudier longuement un malade atteint de fistule duodénale, ont nettement observé cette action spécifique. En introduisant dans la fistule une solution très diluée d'acide chlorhydrique, ils ont toujours obtenu une sécrétion pancréatique abondante, tandis qu'après la solution de sulfate de magnésie, ils ont recueilli une bile noire vésiculaire. Ce qui plaide exclusivement en faveur d'une action réflexe, c'est que, comme l'a montré Cole, certaines substances, par exemple, les alcalins, introduits dans un estomac lié, bloquent complètement ledit réflexe et empêchent le passage de la bile dans le duodénum. Qu'il s'agisse d'action réflexe ou

humorale, la contraction une fois déclenchée l'automatisme vésiculaire reprend ses droits et on a observé à la suite de l'injection intraduodénale de peptone ou de sulfate de magnésie que l'éjaculation biliaire se fait chez l'animal deux ou trois fois par minute, ce qui cadre bien avec la fréquence des contractions que nous avons obtenues expérimentalement.

Un autre point mériterait d'être discuté, c'est la raison pour laquelle le sulfate de magnésie pris par la bouche n'agit pas de la même façon que lorsqu'il est injecté par la sonde duodénale. A cet égard d'ailleurs l'opinion des auteurs a varié. Mais, d'après notre expérience, il ne saurait y avoir de doute sur la différence d'effets des deux modes d'introduction. Nous sommes enclins à penser que le résultat produit par le sulfate de magnésie dans l'épreuve de Meltzer-Lyon tient à ce que l'injection par la sonde assure un contact plus large et plus brutal de la muqueuse duodénale avec le sulfate de magnésie. Après ingestion orale le sel en question est retenu et sans doute modifié par l'estomac. Il y est, en tous cas, très certainement dilué et ne traverse le pylore que par petits passages successifs, ce qui modifie beaucoup l'action exercée sur les extrémités nerveuses sensitives de la muqueuse duodénale.

Si l'on adopte les idées ci-dessus exposées sur la physiologie de l'épreuve de Meltzer-Lyon, ce mode d'exploration devient, dans la pleine valeur du terme, une épreuve fonctionnelle de la vésicule biliaire. Pendant longtemps, faute d'une physiopathologie précise de l'épreuve, on s'est borné à lui demander des renseignements sur le maintien ou la suppression des communications vésiculaires avec la voie biliaire principale ou sur la présence ou l'absence d'une infection vésiculaire (par l'examen cytologique ou bactériologique de la bile extraite). Nous pensons qu'on doit faire mieux et qu'à l'aide de cette épreuve on peut apprécier la valeur de la fonction de concentration et surtout de la fonction contractile, renseignement de premier ordre si l'on songe que la principale fonction de la vésicule est celle de réservoir contractile. C'est en utilisant de cette façon l'épreuve de Meltzer-Lyon que nous avons pu isoler certains états pathologiques jusqu'ici mal définis, et, en particulier, édifié les syndromes nouveaux de l'atonie et de la stase. En outre, à la faveur de ces conceptions physiologiques, nous avons montré le rôle de l'hypertonie vésiculaire dans la pathogénie de la colique hépatique et de la diarrhée prandiale.

CINQUIÈME PARTIE

APERÇU SYNTHÉTIQUE SUR LA PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU CHOLÉCYSTE

Ces notions nouvelles montrent combien la physiologie pathologique de la vésicule est éclairée par la meilleure connaissance de sa physiologie normale. Il ne nous est pas permis de nous étendre ici longuement sur cette question, mais nous voudrions toutefois synthétiser dans un tableau synoptique les notions actuellement acquises à cet égard et montrer comment les troubles des diverses fonctions primordiales de la vésicule sont reliés aux principaux types morbides présentés par cet organe.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES RELATIONS ÉTABLIES ENTRE LES FONCTIONS NORMALES ET LES ÉTATS PATHOLOGIQUES DE LA VÉSICULE

Physiologie normale	*Physiologie pathologique*	*Interventions extérieures*
1° Fonction de réservoir contractile.	Diarrhée prandiale. Colique hépatique.	
2° Fonction de concentration . .	Stases atoniques. Stases mécaniques.	Obstacles.
3° Fonction d'absorption . .	Vésicule fraise.	
4° Fonction de sécrétion . . .	Hydrocholécystite. Lithiase biliaire.	Troubles humoraux Infections.

Ce tableau synoptique éclaire la physiologie pathologique de la plupart des types morbides de la vésicule biliaire. Toutefois il est quelques autres manifestations pathologiques causées par le cholécyste qui trouvent leur explication dans des troubles réflexes, tels les troubles diges-

tifs et cardio-circulatoires. D'autres enfin dépendent soit uniquement, soit à titre complémentaire des interventions microbiennes ou parasitaires. Telles sont les cholécystites de toute nature, surtout les non-lithiasiques, mais aussi de façon secondaire les lithiasiques.

BIBLIOGRAPHIE

ANDREW. — Absorption du Ca par la vésicule biliaire. *Amer. j. med. sc.*, t. CLXXXI, p. 478.

ASCHOFF. — *Rapport au Congrès de Wiesbaden*, avril 1932.

AUSTER et CROHN. — Notes on studies in the physiology of the gallbladder. *Am. journal of the med. sciences*, 1922, t. CLXIV, n° 3, p. 345.

BAINBRIDGE et DALE. — The contractile mechanism of the gallbladder and its extrinsec nervous control. *The journal of physiology*, 1905, t. XXXIII, p. 138.

BALTACEANO et VASILIO. — Corrélation fonctionnelle entre vésicule et duodénum. *C. R. soc. de biol.*, 1934, p. 676.

BASSIN et WHITAKER. — Pharmacodynamic effects upon the gallbladder. *New England Journ. of Medicine*, 1930, t. CCII, p. 311.

BASSLER, LUCKETT et LUTZ. — Some experiences with the Meltzer-Lyon method of draining the biliary system. *Am. journ. of the med. sciences*, novembre 1921, p. 674.

BAUER et HAKKI. — Le mucus de la vésicule biliaire. *Presse médicale*, 27 avril 1932, n° 34, p. 650.

BAYLISS. — *Principes of general physiology*, p. 367.

BECKER. — Die tätige Gallenblase in Rœntgenbild. *Deut. med. Woch.*, 15 mai 1931, p. 846.

BENASSI. — Ricerche radiologiche sperimentali sulla funzione motoria della cistifellea e sulle sue prove farmacodinamiche. La funzione motoria normale. *Archivio di radiologia*, 1928, nos 5-6.

— Ricerche radiologiche sperimentali sulla funzione motoria della cistifellea e nelle sue prove formacodinamiche. La prove farmacodinamiche, la stimolazione elettrica del vago, la diatermia. *Arch. di radiologia*, 1929, n° 1.

— Effetti colecistocinetici della colina e dell'acetilcolina studiati con la colecistografia. *Archivio di radiologia*, 1929, t. V, n° 2.

BERENDER. La sécrétion lipoïdique de la vésicule biliaire. *Arch. für klin. Chir.*, 22 mai 1933, p. 266.

BEST et HICKEN. — Cholangiographic demonstration of biliary dissynergia and other obstructive lesions of the gallbladder and bile duct. *J. amer. med. ass.*, 1936, t. CVII, p. 1615.

BIRCH and SPONG. — *Journ. physiol.*, 1887, t. VIII, p. 378.

BLOND. — Zur Gällenblasenphysiologie und Pathologie. *Klin. Woch.*, 1927, n° 31.

BOTTIN. — La méthode de choix pour l'étude de la pression intracholédocienne chez le chien. *Journ. belge de gastro-entérologie*, 1935, n° 3.

BOYDEN. — Gallbladder on the cat. Its development, its fonctional periodicity, and its anatomic variation as recorded in twenty-five hundred specimens. *Anatom. record.*, 1923, t. XXIV, p. 388.

— The effect of natural foods on the distension of the gallbladder with a note on the change in pattern of the mucosa as it passes from distension to collapse. *Anat. record.*, août 1925, vol. XXX, pp. 333-363.

— A study of the behavior of the human gallbladder in response to the injection of food, together with some observations on the mechanism of the expulsion of bile in experimental animal. *Anat. record.*, août 1925, vol. XXXIII, pp. 201-225.
— Observations on the physiology of the gallbladder. *Anat. record.*, avril 1926, vol. XXXII, p. 202 et août 1926, vol. XXXIII, pp. 201-255.
— Behavior of human gallbladder during fasting and in response to food. *Proced. of the society for exp. biol. and med.*, 1926, t. XXIV, pp. 157-162.
— Sex differences on the contraction rate of human gallbladder. *Proceedings of the soc. for exper. biol. and med.*, 1927, t. XXIV, pp. 353-358.
BRONNER. — Der Entleerungsmechanismus der extrahepatischen Gallenwege und das cholezistographische Bild. *Deutsch. med. Woch.*, 1928, n° 43.
BROUSSY et SAMARD. — Sur quelques points particuliers de l'histophysiologie de l'épithelium vésiculaire du cobaye. *Soc. des sciences médicales de Montpellier*, juillet 1933.
BRUGSCH et HORSTERS. — Effect of cholagogues. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, décembre 1926, pp. 259-374.
BUBENHOFER. — Ueber einen Fall von kongenitalen Defekt der Gallenblase. *Anat. Hefte*, 1904, t. XXVII, p. 82.
BURGET. — The regulation of the flow of bile. *The am. journ. of physiology*, décembre 1926, p. 130 et 1er juillet 1927, n° 2, pp. 422-431.
CAMPANACCI et GRAPPOLI. — Contributo alla motilità della cistifiellea : Riflesso all' ergotamina. *Bolletino della societa medica di Parma*, 1926, série II, anno XIX, fasc. 6-7.
CANNON. — *Mechanical factors of digestion.* New-York, Longmans Green and Co, 1911, pp. 48, 194-195.
CARLSON. — Physiology of the liver. *Journ. am. med. ass.*, 7 novembre 1925, p. 1468.
CHAMBON, MALLET-GUY et VAN DER LINDEN. — Contribution à l'étude des mucus du tube digestif (mucus biliaire). Société de biologie de Lyon, 28 mai 1934. *C. R. de la soc. de biol.*, 1934 (II), t. CXVI, p. 521.
CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAUT. — Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. *C. R. de la soc. de biol.*, 1913, t. LXXIV, pp. 1005-1093.
CHIRAY et CHÊNE. — Essai sur l'activité du tartrate d'ergotamine dans l'atonie gastrique et vésiculaire. *Soc. de gastro-entér. de Paris*, 13 avril 1931 ; *Arch. des mal. de l'app. dig.*, mai 1931, t. XXI, n° 5, p. 590.
CHIRAY et HESSE. — Le rôle de la vésicule dans la sécrétion de la cholestérine biliaire. *Presse méd.*, 24 septembre 1932, n° 77, p. 1445.
CHIRAY, LEBON et CALLEGARI. — Effet des extraits hypophysaires sur la contraction vésiculaire. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp.*, 15 janvier 1926.
CHIRAY et LE CANUET. — A propos du rôle de la contraction vésiculaire dans la chasse biliaire duodénale. *Soc. de gastro-entérologie*, novembre 1935 ; *Arch. mal. de l'app. dig.*, janvier 1936, t. XXVI, n° 1, pp. 64-68.
CHIRAY et LOMON. — La contraction de la vésicule biliaire prise sur le fait. *Presse médicale*, 11 décembre 1929, p. 1605.
— Dystonies et dyskinésies vésiculaires (vésicules atoniques, vésicules hyperkinétiques). *Arch. des mal. de l'app. dig.*, janvier 1930, t. XX, n° 1, p. 5.
CHIRAY et MILOCHEVITCH. — *Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire par l'excrétion vésiculaire provoquée*, Masson, 1934.
CHIRAY et PAVEL. — La contractilité de la vésicule biliaire, 1er mémoire : étude critique ; 2e mémoire : étude expérimentale ; 3e mémoire : étude physiopathologique. *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1925, t. XXIII, pp. 105, 318, 593.
— Physiologie de la vésicule biliaire. *La Presse méd.*, 1925, n° 43, p. 713.
— La vésicule fraise (Étude pathogénique, clinique et thérapeutique). *Annales d'anatomie pathologique*, novembre 1926, t. III, n° 8, p. 769.
— Comment la vésicule biliaire se remplit et comment elle se vide. Rapports fonctionnels de la vésicule et du sphincter d'Oddi. *Presse médicale*, 1928, n° 19, p. 289.
— La conception dualiste de l'appareil hépato-vésiculaire. *Paris médical*, 8 mars 1930.

Copher et Kodama. — The regulation of the flow of bile and pancreatic juice into the duodenum. *Archiv of int. medecine*, 1926, p. 647.

Copher, Kodama et Graham. — The emptying of the gallbladder. *Journ. experim. med.*, juillet 1926, vol. XLIV, pp. 65-75.

Courtade et Guyon. — Action motrice du pneumogastrique sur la vésicule biliaire. *C. R. de la soc. de biologie*, 1904, p. 515.

Trajet des nerfs extrinsèques de la vésicule biliaire. *Ibidem*, p. 874.

Crohn, Reiss et Radin. — Experiences with the Lyon test for the determination of gallbladder diseases. *Journ. of amer. med. assoc.*, 4 juin 1921, t. LXXVI, n° 23, p. 1567.

Dietrich, Gerlach et Hertz. — *Prager Viertel Jahresschrift*, 1851, p. 56.

Dany. — Du vidage de la vésicule biliaire et de quelques interdépendances bilio-duodénales. *Thèse Paris*, 1934, Louis Arnette, éditeur.

Delrez et Cornet. — Recherches sur les fonctions de la vésicule biliaire. *Arch. intern. de méd. expérimentale*, Liège, mars 1925, t. I, fasc. 3, pp. 649-675.

Demel et Brummelkamp. — Ein Beitrag zur Funktion der Gallenblase. *Mitt. aus den Grenz. der Med. und Chir.*, 1924, t. XXXVII, fasc. 4, p. 515.

Dortelt, Hrdina et Goff. — La cholestérine est-elle excrétée par la muqueuse vésiculaire. *Proc. soc. exper. biol. and medicine*, 1932, t. XXIX, p. 441.

Doyon. — Contribution à l'étude de la contractilité des voies biliaires. *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1893, p. 678.

— Mouvements spontanés des voies biliaires. *Ibidem*, 1893, p. 710.

— De l'action exercée par le système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile. *Ibidem*, 1894, p. 19.

— Étude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les vertébrés. *Thèse de doctorat ès sciences naturelles*, Paris, 1893.

Drelier, Crellin et Rehfuss. — La physiologie de la vésicule. *The review of gastroenterology*, mars 1934.

Dumont. — Les fonctions de l'épithélium biliaire. *Paris médical*, 16 mai 1931, p. 481.

Eisendrath et Dunlavy. — *Surg. gynec. and obstet.*, 1918, t. XXVI, p. 110.

Elman et Taussig. — Cholesterol content of « white bile » from various sources, including contents of hydrops of gallbladder. *Proc. soc. exp. biol. and med.*, juin 1931, t. XXVIII, p. 1070.

— Addition of cholesterol to hepatic bile to gallbladder influence. *Proc. soc. exp. biol. and med.*, juin 1931, t. XXVIII, p. 1068.

— Increase in cholesterol of gallbladder bile following ligature of cystic duct. *Proc. soc. exp. biol. and med.*, juin 1931, t. XXVIII, p. 1066; *Journ. of exper. medicine*, 1931, t. LIV, p. 775.

Frakin et Burill. — Étude cholécystographique et valeur des procédés modernes de coloration de la vésicule biliaire. *Presse méd.*, 29 juin 1927, n° 52.

Freese. — The force of contraction of the gallbladder and the course of its motor and inhibitory nerve fibers. *John Hopkins hosp. bull.*, 1905, t. XVI, p. 235.

Friedenwald, Martindale et Kearney. — Animal experiments on certain phases of the Lyon-Meltzer method of biliary drainage. *Journal of metabolic research*, septembre 1922, pp. 349-360.

Gallart-Monés. — La resposta de la vesicula biliar a estimuls diversos ambajada de la colecistigrafia. *In set llicons cliniques*, Barcelone, 1933.

Gley. — *Traité élémentaire de physiologie*, 1900.

Goff, Hrdina et Andrews. — Effet de la stase prolongée sur le taux des sels biliaires et de la cholestérine. *Proc. soc. exp. biol. and medicine*, 1932, t. XXIX, p. 549.

Graham. — Le diagnostic des cholécystites et le mécanisme de vidage de la vésicule biliaire. *Revue méd. franç.*, 1927, t. VIII, n° 2, p. 119.

Gosset, Loewy et Magrou. — Un mode de formation des calculs de cholestérine. *C. R. de la soc. de biol.*, 31 juillet 1920, p. 1207.

Graham. — New developments in our knowledge on the gallbladder. *Am. journ. of med. sc.*, 1926, t. CLXXII, n° 5, p. 625.

Graham, Cole, Copher et Kodama. — Some new phases of the physiology of the biliary tract. *Ann. of surg.*, 1926, t. LXXXIV, n° 3.

De Grailly. — *Trois leçons d'hépatologie.* Paris, 1933, Vigot frères, éditeurs.

De Grailly et Daron. — Du mode d'évacuation de la vésicule biliaire après ingestion de quelques huiles. *Réunion biol. de Bordeaux*, 9 décembre 1931.

— L'action de certaines huiles sur l'évacuation de la vésicule biliaire suivie radiologiquement après ingestion de tétraiode. *Gaz. hebd. des sciences médicales de Bordeaux*, 13 décembre 1931, n° 50, p. 787.

De Grailly, Lacharpèle et Wangermez. — Du mode d'évacuation de la vésicule biliaire après ingestion de corps gras. *C. R. de la soc. de biol. de Bordeaux*, 2 mars 1928, t. XCVIII, p. 585.

Grandall. — Mécanisme de la contraction et de l'évacuation de la vésicule biliaire *Arch. of intern. med.*, 1931, p. 1017.

Greene, Handelsman et Barry. — Liver and biliary tract. A review for 1936. *Arch. of int. med.*, 1937, t. LIX, p. 724.

Gutmann et Demole. — Étude de l'évacuation de la vésicule biliaire. *Soc. de gastro-entér. de Paris*, 9 mai 1932.

Halpert. — Neue Wege in der Gallenblasenforschung. *Med. Klinik*, 1924, n° 13, et 1924, n° 52.

Hamrick. — Étude expérimentale de l'évacuation de la vésicule biliaire *Am. journ. med. sc.*, 1927, p. 168.

Harding. — Fonctions de l'epithelium de la vésicule biliaire. *Guy's Hospital Reports*, avril 1934.

Harms. — De la mesure des pressions dans les voies biliaires et pancréatiques. *Arch. f. kl. Chir.*, 1927, t. CXLVII, f. 4-5, p. 637.

Harer, Hargis et Van Meter. — Studies on the function of the gallbladder. *Surg., gynec. and obst.*, 3 mars 1922, t. XXXIV.

Hautefort. — Résultats expérimentaux de l'ablation de la vésicule biliaire. *In Chirurgie des voies biliaires*, par Henri Hartmann, Paris, Masson, 1923.

Heckmann. — Die Funktion der Gallenblase als Regulator des entero-hepatischen Kreislaufes und als entgiftendes Organ. *Klin. Woch.*, 1934, n° 21, p. 760.

Hendrickson. — A study of the musculature of the entire extrahepatic biliary system, including that of the duodenal portion of the common bile duct and of the sphincter. *John Hopkins hosp. bull.*, 1898, t. IX, pp. 221-232.

Higgins et Mann. — Observations on the emptying of the gallbladder. *Am. journ. physiol.*, octobre 1926, vol. LXXVIII, pp. 339-348.

— Considerations on the gallbladder with references to the process of emptying. *Surg. clin. U. S. Am.*, 1926, t. VI, p. 1241.

Hoesch. — Beiträge zur Funktion der Gallenblase. *Deutsches Archiv für klin. Med.*, 1927, t. CLIV, fasc. 5-6, p. 313.

Houssay et de Rubio. — Fonctions motrices de la vésicule transplantée. Y a-t-il une hormone cholécystokynétique? *Revue de la Soc. argent. de biol.*, août-septembre 1932.

Hutchinson. — Is the gallbladder as useless as it is dangerous. *Med. rec.*, 1903, t. LXIII, pp. 770-773.

Iacobovici et Pavel. — La prophylaxie chirurgicale et le traitement médical de certaines séquelles de la cholécystectomie, dues à l'angiocholite et au spasme du sphincter d'Oddi. *Arch. des mal. de l'app. dig.*, 1937, t. XXVII, p. 712.

Ichiyama. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Funktion der Gallenblase bei der Gallenausscheidung in das Duodenum insbesondere ueber ein Hormon in der Gallenblasenwand und ueber den Wirkungswechsel von Adrenalin auf die Gallenblase. *Mitt. a. d. medizinischen Fakultät des kaiserlichen Kyushu Universität*, Fukuoka, Japon, 1925, t. X, p. 61.

Illingworth. — Cholesterosis of gallbladder; clinical and experimental study. *Brit. Jour. Surg.*, octobre 1929, t. XVII, p. 203.

IVY et BERGH. The applied physiology of the extrahepatic biliary tract. *Journ. am. med. ass.*, 17 novembre 1934, t. CIII, n° 20, p. 1500.

IVY and OLDBERG. — A hormon mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *Am. journ. phys.*, 1928, t. LXXXVI, p. 599.

— Contraction et evacuation of the gallbladder by a « purified secretin » preparation. *Journ. am. med. ass.*, 1928, t. XC, n° 6, p. 445.

IWANAGA. — Experimentelle Studien ueber das Resorptions-vermogen der Gallenblase. *Mitt. aus der mediz. Fakultät der kaiserlichen Kyushu Universität*, Fukuoka, Japon, 1923, t. VII, p. 1.

JACOBSON, GONRAD et GYDESEN. — The function of the gallbladder in biliary flow. *Arch. surg.*, septembre 1922, n° 5, p. 374.

JOHNSON, RAVDIN, RIEGEL et ALLISON. — Étude de la fonction vésiculaire. *Journ. clin. investigation*, janvier 1933; *Amer. journ. of physiol.*, 1932, pp. 638, 648, 656.

JUDD. — Condition of the common duct after cholecystectomy. *Journ. am. med. ass.*, 1923, t. LXXXI, p. 704.

JUDD et MANN. — The effect of removal of the gallbladder. *Surg. gyn and obst.*, 1917, t. XXIV, pp. 437-442.

KALK et SCHOENDUBE. — Beitrage zur Motilität der Gallenwege. *Munch. med. Woch.*, 26 février 1926, pp. 353-357.

Ueber die Funktion der Gallenblase. *Zeitsch. fur die gesammte exp. Medizin*, t. LIII, 1926, fasc. 3-4.

KAWASHIMA. — Experimentelles über die Lyon-Probe zur Diagnostik von Gallenblasenerkrankungen und über die motorische Gallenblasenfunktion. *Zeitsch. f. die ges. exp. Med.*, 4 août 1923, t. XXXV, fasc. 4-6, p. 394.

KEMP. — Functions of the mucous membrane of the gallbladder. *Proc. royal. soc. London*, 1856-1857, t. VIII, pp. 135-140.

KIPP. — Observations on the variations in bile pressure in the human biliary tract. *J. amer. med. ass.*, t. CVI, p. 2223.

KITAKOJI. — Studien uber die Funktionen der Gallenblase und der Oddischen Muskels in Bezug auf die Absonderung der Blasengalle. Uber den Einfluss von Nervengiften auf die Funktionen der Gallenblase und der Oddischen Muskels. *Nagoya Journ. med. Sc.*, 1930, t. V, p. 24.

KLEE et KLUPFEL. — Experimenteller Beitrag zur Funktion der Gallenblase. *Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1914, t. XXVII, p. 785.

KODAMA. — A model to simulate the mechanism of emptying of the gallbladder. *Am. journ. phys.*, juillet 1926, t. LXXVII, pp. 385-388.

LABORDE. — *Bulletin de Thérapeutique*, 1874, p. 282.

LANGLEY. — Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal-bodies. *Journal of physiology*, 1901, t. XXVII, p. 237.

LECÈNE et MOULONGUET. — Remarques sur les formes de choléeystites légères appelées « vésicule fraise ». *Presse méd.*, 1926, n° 4, p. 49.

LEEDE. — Physiology of the gallbladder. *Nort-west med. journ.*, 1917, t. XVI, p. 298.

LEVINE. — Visibilité des contractions de la vésicule biliaire chez l'homme. *Arch. of inter. medicine*, 1927, t. XL, n° 4.

LOEPER, LEMAIRE et DANY. — Influence de l'atropinisation sur la réponse vésiculaire à l'acétylcholine. *Soc. de Biol.*, juillet 1933.

Influence de l'yohimbinisation sur les réponses de la vésicule biliaire à l'adrénaline et à l'éphédrine. *Soc. de Biol.*, juillet 1933.

LOEPER, LEMAIRE et TAUZIN. — L'influence de quelques agents pharmacodynamiques sur la motricité de la vésicule biliaire. *Nutrition*, 1931, n° 4.

LOEWY. — Vésicule et cholestérol. Absorption ou sécrétion. *Arch. de l'app. dig. et de la nutrition*, 1932, t. XXII, n° 9, p. 937.

LYON. — *Non surgical drainage of the gall tracts.* Lea and Febiger, Philadelphie et New-York, 1923. A reply to certain antagonistic criticism of non surgical biliary tract drainage. *New-York med. journ.*, 1922, t. CXV, 1er mars, n° 5, p. 269, et 18 avril, n° 8, p. 456.

Mac Gowan, Butsch et Walters. — Pressure in the common bile duct of man. *Journ. amer. med. assoc.*, 1936, t. CVI, p. 2227.

Mac Master et Elman. — On the expulsion of bile by the gallbladder and a reciprocal relationship with the sphincter activity. *Journ. exp. med.*, avril 1926, vol. LXIV, pp. 173-198.

Mac Whorter. — The surgical significance of the common bileducts sphincter. *Surg., gyn. and obst.*, février 1921, vol. XXXII, n° 2, p. 124.

Mann. — A physiological consideration on the gallbladder. *Journ. am. med. assoc.*, 13 septembre 1924, t. LXXXIII, n° 11, p. 829.

— The function of the gallbladder. *New Orleans med. and surg. Journal*, 1918-1919, t. LXXI, pp. 80-92; *Physiological Reviews*, avril 1924; *Ann. of surgery*, 1921, t. LXXIII, p. 54.

Marcotte. — Recherches pharmacodynamiques sur la vésicule biliaire isolée du chien. *Annales de la société d'hydrologie*, 1930-1931, n° 8.

Mallet-Guy et Ponthus. — Recherches expérimentales sur le transit biliaire normal et pathologique. *Revue méd.-chir. des mal. du foie*, 1933, t. VIII, n° 1, p. 5.

Mann et Bollmann. — The relation of the gallbladder to the development of jaundice following obstruction of the common bile duct. *The journal of laboratory and clinical medicine*, 1927, n° 7, p. 540.

Matsuo. — Magnesium sulfate as a cause of the evacuation of the gallbladder. *Journ. amer. med. assoc.*, 1924, t. LXXXIII, n° 17, pp. 1289-1292.

Meltzer. — The disturbance of the law of contrary innervation as a pathogenetic factor in deseases of the bileducts and the gallbladder. *Amer. journ. med. sc.*, avril 1917, vol. CLIII, pp. 469-477.

Meltzer et Auer. — *Amer. journ. of physiol.*, 1908, pp. 21-23.

Menees et Robinson. — Oral administration of tetraiodphenolphtalein for cholecystography. *Radiology*, septembre 1925, t. V, pp. 211-221.

Morat et Doyon. — *Traité de Physiologie*, Masson, 1900.

Moser-Zittau. — Zur Frage der selbsttätigen Bewegung der Gallenblase. *Deut. med. Woch.*, 1928, n° 18.

Nakashima. — Absorption of dyes in the gallbladder of the rabbit. *Acta scolæ medicinalis Universitatis imperialis in Kioto*, 1926, vol. IX, fasc. 2, p. 225.

Naunyn. — Zur Naturgeschichte der Gallensteine und zur Cholelithiasis. *Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir.*, 1905, t. XIV, p. 538.

Nemours. — Étude de l'évacuation réflexe de la vésicule biliaire. *Presse méd.*, 1932, n° 50 et 12 juillet 1933, n° 55, p. 1106.

Nuboer. — Studien über das extrahepatische Gallenwegssystem. *Frankf. z. Path.*, 1931, t. XLI.

Oddi. — *Arch. ital. de biol.*, 1887, t. VIII, p. 317; *Arch. per le sc. med.*, 1888, t. XII, p. 333; *Bull. de sc. med. di Bologna*, 1888, 6, t. XXI, p. 194.

Okada. — On the contractile movement of the gallbladder. *The journal of phys.*, 1915-1916, t. L, n° 42.

Pavel. — La médication relâchante de la vésicule biliaire. *Nutrition*, 1931, t. I, n° 4.

— Ictère par obstacle fonctionnel dû au spasme du sphincter d'Oddi. *Presse Médicale*, 1932, n° 103.

— Jaundice caused by functional obstruction. *Journ. am. med. ass.*, 1938, t. CX, p. 566.

Pavel, Milcou et Radvan. — L'action de la morphine sur le foie. *Paris médical*, 9 août 1930.

Pfuhl. — Anatomie physiologique de la vésicule biliaire. *Arch. f. klin. Chir.*, 15 octobre 1927, p. 490.

Policard. — Quelques faits histophysiologiques concernant l'épithélium de la vésicule biliaire. *Soc. méd. de Lyon*, séance du 31 mars 1914; *Lyon médical*, 1914.

Potter et Mann. — Pressure changes in the biliary tract, *Am. journ. med. sc.*, février 1926, vol. CLXXI, p. 202.

PRIBRAM. — Ueber ein Verdauungshormon der Gallenblasenwand mit lipolytischer Activatorenwirkung (Cholezysmon). *Münch. med. Woch.*, 1935, n° 46, p. 1823; Zur Gewinnung von Blasengalle mittels der Witte-Pepton-reflex. *Klinische Wochenschrift*, 20 août 1925, p. 1590.
RAMON et DIMITRESCO-POPOVICI. — Le vidage de la vésicule biliaire. L'importance du facteur duodénal. *Progrès médical*, 1932, n° 14.
RANVIER. — *Journal de Micrographie*, 1886. — La série des leçons publiées au cours de cette année.
RIEGEL, RAVDIN et JOHNSTON. — Le sort du pigment biliaire et du cholestérol de la bile hépatique soumise à l'action de la vésicule biliaire. *Amer. journ. of physiology*, 1932, t. XCIX, p. 656; *The journ. of exp. medicine*, 1er juillet 1932, t. LVI, n° 1, p. 1.
ROSANOFF-GEORGES et DAVIOT. — A propos de la contractilité de la vésicule biliaire. *Arch. des mal. du foie et des voies biliaires*, 1er janvier 1937, t. XXVII, n° 1.
RÖSENTHAL, FOHR, FALKENHAUSEN et FREUND. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. III, pp. 170-181.
ROSENTHAL et LICHT. — Die Resorption des Gallensäuren in der normalen und entzündeten Gallenblase. *Klinische Woch.*, 1928, n° 41, p. 1952.
ROST. — Die fonctionnelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchungen nach Cholecystektomie. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, t. XXVI, 1913, p. 710.
ROUS et MC MASTER. — The concentrating activity of gallbladder. *Proc. soc. exp. biol. med.*, Yale Univ., 1920, t. XVII, pp. 215-216.
— Concentrating activity of the gallbladder. *J. exp. med.*, juillet 1921, n° 34, p. 47.
— Physiological causes for the varied character of stasis bile. *J. exp. med.*, juillet 1921, n° 34, p. 75.
ROYER. — Les pigments de la bile obtenue par tubage duodénal. *Presse méd.*, 14 janvier 1933, n° 4, p. 74.
RUTHERFORD. — *Trans. royal soc. of Edinburg*, 1880, n° 29, p. 29.
SACHS et SIMONECK, cités par Vincent Lyon. *New-York medical journal*, 1922, n° 5, 1er mars, p. 259 et 19 avril, n° 8, p. 456.
SCHREIBER et HERRMANN. — Ueber den Einfluss löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem. Beitrag zur Beeinflussung der Gallengangsmotilität. *Zeits. f. klin. Med.*, Berlin, 1924-1925, t. CI, pp. 529-539.
SCHOENHEIMER. — *Proc. soc. exper. biol. and med.*, 1931, t. XXVIII, p. 944.
SCOTT et WHITAKER. — Expulsion of its contents as a function of the gallbladder. *J. of am. med. assoc.*, 7 juillet 1928.
SHARPEY SCHAFER. — *Les glandes à sécrétion interne*, trad. fr., Octave Doin, 1921, p. 93.
SHI. — L'écoulement de la bile. Rôle de la vésicule, du duodénum, du sphincter d'Oddi. *Journal japonais de Gastro-Entérologie*, avril 1933.
SHIKINAMI. — Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase. *Anatomische Hefte*, 1908, n° 36, p. 551.
SILVERMANN et DENIS. — On the relationsship of the ingestion of fats to emptying of the gallbladder. *Radiology*, 1928, t. II, p. 46.
— On the relation of gallbladder emptying to the ingestion of fats. *Am. journ. med. sc.*, 1929, t. CLXXVII, p. 384.
SILVERMANN et MENVILLE. — Observations of vizualized gallbladder by the Graham method with reference to the effect of non-surgical biliary drainage. *Journ. of am. med. ass.*, 7 février 1925, vol. LXXXIV, pp. 416-418.
SOSMAN, WHITAKER et EDSON. — Clinical and experimental cholecystography. *Am. journ. rœntgenol.*, décembre 1925, vol. XIV, pp. 495-503.
SPECHT. — Die Funktion der Sphincter Choledochi bei Gallensekretionfordernden Mitteln. *Beiträge z. klin. Chir.*, Berlin et Wiener, 1925, t. CXXXIII, pp. 213-220.
SPIRITO FRANCESCO. — Cistifellea e castrazione. *Archivio di ostetricia e ginecologia*, 1936, t. XLIII, n° 1.

STEPP et DUTTMANN. — Ueber die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde. Experimentelle-klinische Studien ueber den Gallenblasenentleerungreflex. *Klinische Wochenschrift*, 20 août 1923, n° 34, pp. 1587-1590.

STEFANESCO. — Contributiuni la studiul sistemului nervos intramural al vesiculei biliaire. *Thèse de Bucarest*, 1931.

SUDLER. — The architecture of the gallbladder. *Proc. ass. am. anat.*, 1900, n° 1, p. 7.

SWEET. — La vésicule biliaire, son passé, son présent, son avenir. *International clinic.*, 1924, t. I.

TAYLOR et WILSON. — *Am. journ. of physiol.*, 1er septembre 1925, p. 172.

THIEL et ERB. — Gallenblasenfunktion bei paravertebraler Segmentarisschaltung. zweiter. *Tag der Ostdeutscher Gesellschaft f. inn. Med.*, 1932, Königsberg.

TIGERSTEDT. — *Lehrbuch der Phys. des Menschen*, 1897, vol. I, p. 256.

TORINOUMI. — D'où provient la cholestérine des calculs. *Beitr. zur path. Anat.*, 1924, t. LXXII, p. 425.

TOÏDA. — Zur experimentellen Erzeugung der Gallenblasen hydrops. *Mitt. a. d. med. Fak. der Kais. Univ. Kyushu*, Fukuoka, Japon, 1920, t. V, n° 2, p. 131.

TROMMER et HEMPEL. — Gallenblasenreflexfrage und praktische Folgerungen für die Duodenalsondierung. *Klinische Wochenschrift*, 9 avril 1927, n° 15, pp. 678-683.

VARELA, VILAR et TERRA. — La cholestérine est-elle absorbée par la muqueuse de la vésicule biliaire ? *Comptes rendus de la Société de Biol.* (Société de Biologie de Montevideo), 9 novembre 1933, t. CXV, p. 1652.

VILLARET et JUSTIN-BESANÇON. — Étude clinique et physiologique d'une fistule pancréatique. *Arch. des maladies de l'app. dig. et des maladies de la nutrition*, octobre 1925, t. XV, n° 8, p. 751.

VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et MARCOTTE. — Technique d'enregistrement des mouvements rythmiques de la vésicule biliaire isolée. *Soc. de biol.*, 14 février 1931, p. 720.

VOEGTLIN, MAC EWEN et IVY. — Les agents humoraux de la contraction vésiculaire. *American journal of physiology*, janvier 1933.

WESTPHAL. — Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. *Zeitsch. fur klin. Medizin.*, 1923, t. XCVI, nos 1-3.

WESTPHALL et SCHÖNDUBE. — Einige Bemerkungen zur Physiologyie der extra-hepatischen Gallenage. *Klin. Woch.*, 1927, n° 51, p. 2417.

WHITAKER. — The mechanism of the gallbladder and its relation to cholelithiasis. *Journ. of am. med. ass.*, 14 mai 1927, vol. LXXXVIII, n° 20, p. 1542.

— The mechanism of the gallbladder. *Am. journ. phys.*, octobre 1926, t. LXXVIII, pp. 411-436.

— Experiences with cholecystography including observations on the function of the gallbladder. *Journ. am. med. ass.*, 23 janvier 1926, t. LXXXVI, pp. 239-243.

— Observations on the function of the gallbladder. *Boston med. and surg. journ.*, 25 février 1926, vol. CXCIV, pp. 373-375 ; *Am. journ. of physiol.*, octobre 1926, vol. LXXXIII, pp. 411-436.

WHITAKER et BOYDEN. — Observations on the function of the gallbladder. *Amer. journ. phys.*, mars 1926, vol. LXXVI.

WINKELSTEIN. — Some observations on the entrance of bile into the duodenum. *Surg. gyn. obst.*, avril 1925, n° 4, pp. 545-457.

— Studien über die motorische Funktion der Gallenblase. *Zeitschr. f. die ges. experiment. Med.*, 4 mai 1923, t. XXXIV, n° 127, fasc. 1-2.

WINKELSTEIN et ASCHNER. — Experimental studies on the entrance of bile into the duodenum. *Am. journ. of med. sc.*, mai 1925, vol. CLXIX, n° 3, pp. 679-686.

— Experimental studies on the color of the bile from the gallbladder and liver. *Am. journ. med. sciences*, Chicago, 1925, t. CLXIX, n° 6, pp. 842-850.

WILKIE et DOUBLET. — Le passage du cholestérol à travers la muqueuse de la vésicule biliaire. *Arch. of surg.*, janvier 1933, p. 110.

LES « FOIES » DES INVERTÉBRÉS [1]

Par L. CUÉNOT
Professeur honoraire à la Faculté des Sciences de Nancy

Le « foie » des Invertébrés est une annexe glandulaire de l'intestin moyen qui par son volume rappelle si souvent le foie des Vertébrés que tout naturellement on a usé d'abord de ce terme pour le désigner ; mais il en diffère très notablement au point de vue physiologique, et on a cru être plus exact en l'appelant hépato-pancréas. Nous préférons le vieux vocable, qui ne trompe personne.

Cet organe s'est différencié d'une façon indépendante chez un grand nombre d'Invertébrés (Astéries, Brachiopodes, Mollusques, Chélicérés et Crustacés supérieurs, Tuniciers), revêtant toutes sortes de formes, longs tubes libres isolés ou groupés en faisceaux comme chez les Crustacés, caecums excessivement plissés du sac stomacal des Astéries, au nombre de deux par bras, grosse glande compacte plus ou moins lobulée des Mollusques et des Chélicérés. L'histologie n'est pas moins variée que l'aspect. En somme, les foies des Invertébrés sont des organes convergents, qui n'ont entre eux que des analogies physiologiques ; il est assez singulier que le foie fasse défaut chez tous les Arthropodes terrestres (Onychophores, Diplopodes, Chilopodes, Insectes), et l'immense majorité des animaux allongés tels que les Vers et les Annélides, alors qu'il est presque constant chez les Mollusques, les Chélicérés et les Crustacés supérieurs.

Le foie des Invertébrés est un organe à fonctions multiples : 1° en première ligne il est *sécréteur de diastases digestives variées* ; 2° ses cellules *absorbent la plus grande partie des produits solubles de la diges-*

(1) Exposé général et bibliographie dans DASTRE, Physiologie comparée du foie, *Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, 1904, t. VI ; — BIEDERMANN, Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung. *Handbuch der vergl. Physiologie de Winterstein*, 1911, Bd. II, Hälfte I.

tion, et sans doute les modifient au passage ; cette absorption est élective, les substances étrangères à l'organisme telles que les couleurs solubles ne franchissant pas ou ne dépassant pas la barrière épithéliale (*fonction d'arrêt*) ; 3° il est très fréquemment (ce qui est presque un corollaire de l'absorption) un *lieu de mise en réserve* de produits utilisables par l'organisme : graisse, glycogène, fer, sels calciques, caroténoïdes ; 4° il joue fréquemment un *rôle dans l'excrétion*, des produits de déchet apportés par le liquide sanguin étant captés électivement par la face profonde de certaines cellules épithéliales et rejetés dans la lumière intestinale.

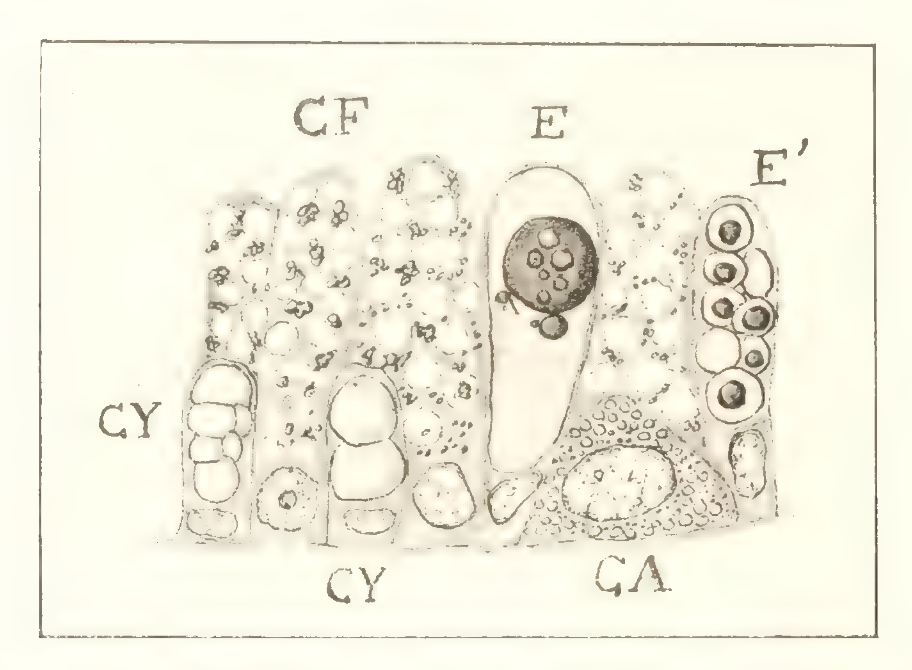


Fig. 1. — Figure demi-schématique montrant la constitution histologique du foie d'*Helix*.

CA, cellules à grains de phosphate de chaux ; CF, cellules à granules jaunes et à vacuoles (cellules à ferments ?) ; CY, cellules cyanophiles (athrocytes) ; E et E', deux types de cellules vacuolaires (athrocytes).

La structure histologique diffère beaucoup suivant les groupes : il n'y a qu'une seule sorte de cellule remplie de granules chez les Astéries, tandis que dans le foie des Crustacés Décapodes, il y en a deux catégories : 1° des cellules renfermant presque toujours des globules de graisse (Fettzellen) ; 2° des cellules vacuolaires dont l'énorme vacuole contient un liquide acide coloré en jaune, brun ou vert ; chez les Pulmonés terrestres, on reconnaît quatre sortes d'éléments (fig. 1) : 1° cellules à granules jaunes et incolores ; 2° cellules vacuolaires dont les vacuoles à liquide jaune tiennent en suspension des nodules bruns ; 3° petites cellules à boule solide jaunâtre (cellules cyanophiles) ; 4° cellules à granules de phosphate tricalcique

On est encore trop mal renseigné pour attribuer avec certitude à telle

ou telle sorte de cellule la fonction diastasique, absorbante, excrétrice ; pour ma part, je préfère des termes purement descriptifs à ceux souvent utilisés de Fermentzellen, Resorptionszellen et autres, car il paraît bien qu'un même élément peut cumuler plusieurs fonctions, par exemple la formation de diastases et l'absorption, ou bien l'excrétion et l'absorption.

Fonction diastasique. — Avant tout le foie est une glande digestive dont le suc renferme une diastase protéolytique, une amylase, et une lipase émulsionnant et saponifiant les graisses (Crustacés, Arachnides, Céphalopodes). Chez l'Escargot la glande sécrète un liquide acide coloré en jaune rougeâtre qui remplit l'estomac et renferme une amylase à fort pouvoir saccharifiant, une lipase, et une cellulase hydrolysant activement les celluloses ; il ne paraît pas y avoir de protéase libre ; l'albumine est digérée dans le foie même par contact avec une protéase intracellulaire.

Fonction absorbante. — Le foie des Invertébrés joue un rôle capital dans l'absorption des produits solubles de la digestion.

Pour mettre en évidence l'absorption, il est très pratique de donner à l'animal que l'on étudie une proie préalablement injectée de lactate de fer ou d'une matière colorante soluble, ou des feuilles saupoudrées de ces substances. Il est au moins probable que la matière colorante ou le sel de fer suivra le même chemin que les produits solubilisés de la digestion, et indiquera par son entrée dans les cellules la région d'absorption. Par exemple on donne à un Poulpe un Crabe injecté d'indigosulfonate de sodium ; 24 heures après, l'indigosulfonate a complètement disparu du tube digestif et se trouve inclus dans les cellules du foie ; il a donc fallu que le contenu liquide de l'intestin, sans aucune particule solide, remonte les deux canaux excréteurs de petit calibre par lesquels le foie communique avec l'intestin, et gagne ensuite les dernières ramifications de la glande ; cela montre qu'après digestion, il y a un courant qui amène dans le foie les produits solubles pour y être absorbés, tandis qu'avant ou pendant, il y a un courant inverse qui va du foie vers l'intestin pour y apporter les diastases sécrétées par l'organe.

Pendant l'absorption, le contenu granulaire des cellules présente de profondes modifications, indice du travail chimique qui s'opère à leur intérieur ; on a constaté avec certitude l'absorption des graisses chez les Mollusques et les Crustacés (l'intestin moyen de ces derniers absorbe aussi une quantité notable de corps gras). Chez les Gastropodes et Lamellibranches, les particules alimentaires les plus fines pénètrent dans les ultimes ramifications du foie et viennent au contact même des cellules ; celles-ci, chez certaines espèces (*Mytilus*, etc.), sont capables de capter les grains solides (grains de chlorophylle par exemple), ce qu'on peut rendre évident (fig. 2) en ajoutant de l'encre de Chine aux aliments (List) ; il est probable qu'il y a digestion intracellulaire des particules ainsi phagocytées.

Quand on ajoute à la nourriture des matières colorantes, certaines d'entre elles entrent bien dans les cellules hépatiques, mais il est tout à fait exceptionnel qu'elles les dépassent pour arriver dans le liquide cavitaire ; après avoir nourri un Crabe pendant un mois avec de la viande mélangée d'acide arsénieux, on retrouve le poison dans les tubes du foie et presque exclusivement dans cet organe (Heckel). Le foie a donc la propriété, visiblement protectrice, d'arrêter au passage les produits inutiles ou toxiques ; il les absorbe momentanément, mais s'en débarrasse ensuite en les rejetant dans l'intestin : c'est la *fonction d'arrêt*.

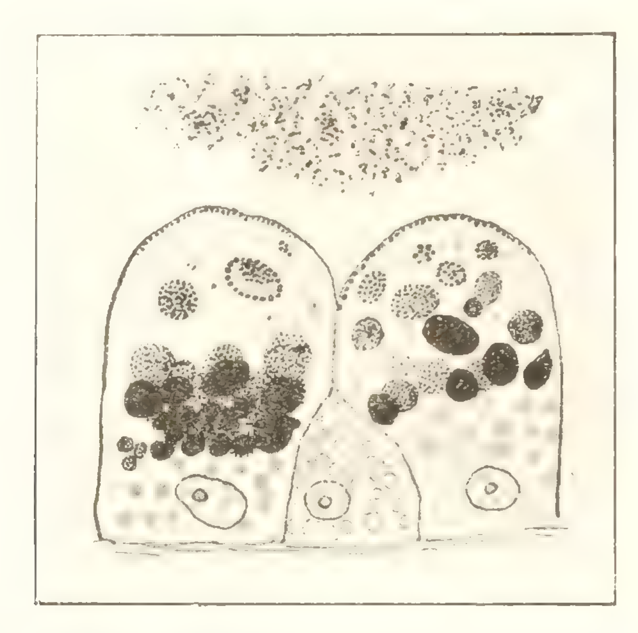


Fig. 2. — Cellules du foie de *Mytilus*, fixées après un séjour de 2 heures dans de l'eau de mer additionnée d'encre de Chine. Dans la lumière du canalicule hépatique, on voit des grains d'encre mélangés aux produits de sécrétion ; l'encre a pénétré dans les cellules, dessine une bordure noire sous la cuticule et s'accumule autour des granules du cytoplasme. Entre les deux cellules à ferments, il y a une petite cellule de remplacement (imité de List, Die Mytiliden. *Fauna des Golfes von Neapel*, 1902).

L'absorption des produits solubles par le foie et sa fonction d'arrêt permettent de comprendre certains traits de sa constitution chimique : par exemple, les pigments végétaux (1), chlorophylles et caroténoïdes (xanthophylles et carotène) sont absorbés par le foie des Crustacés Décapodes et des Mollusques, s'y accumulent souvent et contribuent à lui donner sa coloration brune ou jaune ; les chlorophylles sont habituellement peu modifiées ; les acides faibles les transforment en chlorophyllanes (que l'on a souvent appelées *hépatochlorophylle* ou *entérochlorophylle*) qui sont sans doute éliminées lentement ; l'origine alimentaire

(1) J. Verne, Les Pigments dans l'organisme animal. *Encyclopédie scient.*, Doin, Paris, 1926.

de cette hépatochlorophylle n'est pas douteuse, car si l'on nourrit longtemps des Escargots avec du pain, on constate la disparition totale de ce pigment, qui réapparaît lorsqu'on remet les animaux au régime ordinaire chlorophyllé. Les chlorophylles peuvent aussi être désintégrées et donner l'*hélicorubine* (Escargots, Limaces), corps ferrugineux apparenté à l'hémoglobine, qui est rejeté dans le suc hépatique et le colore fortement en jaune rougeâtre.

Les caroténoïdes ne sont pas modifiés ; en raison de leurs caractères de solubilité, ils colorent des enclaves de graisse ou passent dans des vacuoles. Chez les Crustacés Décapodes, ces pigments émigrent au moment du développement des œufs ; ils passent dans le sang, ce qui produit une décoloration manifeste du foie, et s'accumulent dans le cytoplasme des œufs qui se teignent en rouge.

Fonction de réserve. — Le foie renferme communément une réserve de graisse, jusqu'à la moitié de son poids sec chez les Crustacés Décapodes, alors qu'il n'y en a que des traces ou pas du tout dans le reste de l'organisme. Cette graisse a une double origine : 1° alimentaire (nutrition d'un Escargot avec du lait et de la crème, suivie dès les premières heures par la synthèse de corps gras dans les cellules absorbantes et calciques ; présence dans le foie du Pagure des Cocotiers [*Birgus latro*], qui mange les noix, des corps gras caractéristiques de celles-ci) ; 2° endogène (nourriture exclusive d'un Escargot avec du pain : au bout de quelque temps, le foie est chargé de graisse, bien que la ration n'en renferme pas). Cette réserve est surtout destinée aux organes génitaux et s'épuise en tout ou en partie lors de la maturation des produits sexuels ; elle présente par suite une variation saisonnière très nette : le foie d'Écrevisse renferme beaucoup de graisse en avril-mai, tandis qu'il n'y en a plus du tout de décembre à février, la reproduction ayant lieu de novembre à janvier ; chez l'*Asterias rubens*, les cæcums radiaux ne contiennent de graisse qu'au mois d'août, alors que les organes génitaux sont complètement régressés après la ponte printanière.

Après les périodes d'abondante nourriture, on peut trouver du glycogène dans les cellules hépatiques, provenant probablement du sang ; mais la quantité en est assez petite, la vraie réserve de glycogène se trouvant dans les grandes cellules claires du tissu conjonctif, ainsi que dans les muscles.

Le tissu hépatique des Crustacés et des Mollusques renferme une quantité notable de fer, de 4 à 25 fois plus que le reste du corps ; c'est d'autant plus remarquable que souvent il y a dans le sang un albuminoïde cuivreux (hémocyanine) et non de l'hémoglobine. Le métal combiné probablement à une protéine constitue sans doute une réserve pour les besoins en fer de l'organisme.

Nous avons mentionné plus haut les cellules à granules de phosphate

tricalcique que l'on rencontre notamment dans le foie des Escargots et la réserve de caroténoïdes du foie des Crustacés Décapodes.

Fonction excrétrice. — Beaucoup de foies (Gastropodes Pulmonés, Opisthobranches, *Cyclostoma*, Céphalopodes, *Aphrodite*, Crustacés, Arachnides, Astéries), renferment des cellules qui ont la propriété athrocytaire (voir *Excrétion*, p. 519), c'est à dire qui captent électivement les matières colorantes solubles injectées dans le liquide cavitaire, et les rejettent ensuite dans la cavité intestinale : ce sont souvent des cellules à grandes vacuoles, dans le liquide desquelles on voit des grains ou des concrétions colorées (fig. 1, E). Normalement pigment, concrétions et vacuoles non éclatées se retrouvent dans les excréments que renferme l'intestin terminal, et il est difficile de douter de leur signification excrétrice. La nature des déchets ainsi éliminés par le foie est mal connue : on a défini un urate chez l'*Aphrodite*, de la guanine chez les Araignées (1).

(1) J. MILLOT. Contribution à l'histophysiologie des Aranéides. *Bull. biol. France Belg.*, Suppl. VII, 1926.

L'EXCRÉTION [1]

Par L. CUÉNOT
Professeur honoraire à la Faculté des Sciences de Nancy

Il est extrêmement difficile, sinon impossible, de définir rigoureusement le produit d'excrétion et l'organe excréteur. Dans le cas le plus simple et le plus clair, un produit d'excrétion est un corps, provenant des réactions chimiques qui se passent dans l'animal vivant, qui a la signification d'un déchet, d'une substance dégradée, parce que l'organisme ne peut plus le faire entrer dans le cycle des transformations utiles et en retirer de l'énergie ; de plus il est souvent toxique pour l'être qui l'a fabriqué ; par exemple le gaz acide carbonique est le reste de la combustion des glucides et des lipides, l'urée et les corps puriques sont les résidus de la combustion des protides et des nucléoprotides, l'alcool est le déchet laissé par les levures de la bière et du vin. Bien entendu, ce n'est que par rapport à l'organisme producteur qu'une substance est un produit d'excrétion, car celle-ci pourra être un aliment pour une autre sorte d'organisme ; ainsi le *Micrococcus ureæ* est capable d'hydrolyser l'urée et d'en faire du carbonate d'ammoniaque, l'alcool est un aliment pour la Bactérie du vinaigre qui en utilise l'énergie et rejette de l'acide acétique ; celui-ci, à son tour, peut être dégradé par le *Mycoderma aceti* qui l'oxyde.

L'organe d'excrétion, dans son acception la plus claire, extrait des liquides internes les déchets solubles (2) et en débarrasse l'organisme, soit d'une façon parfaite en les rejetant au dehors, soit d'une manière détournée en les soustrayant à la circulation et en les immobilisant

(1) On trouvera une bonne mise au point et une bibliographie très étendue, allant à peu près jusqu'à 1920, dans le *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, de H. Winterstein, Bd II, 2te Hälfte, 1924, pp. 259-900 (Die Exkretion, par Burian, Strohl, Muth, R. Ehrenberg et Noll). Je n'indique ci-dessous que des travaux récents ou non mentionnés dans le *Handbuch*.

(2) Il importe de séparer le déchet chimique, soluble dans le plasma, des particules solides ou débris cellulaires qui se rencontrent aussi dans les liquides cavitaires, et dont l'organisme se débarrasse par phagocytose.

sous la forme solide : le poumon est un organe d'excrétion pour le gaz acide carbonique, le rein pour l'urée, le foie pour le pigment biliaire. La vraie cellule excrétrice ne fabrique pas le produit *exogène* qu'elle élimine ; elle le capte électivement, tel quel, dans les liquides sanguins ou cavitaires qui baignent sa surface. Mais il faut, je crois, étendre le concept de l'excrétion aux cellules à produits *endogènes* : ainsi certains éléments ont un pouvoir synthétique remarquable et édifient des corps nouveaux en combinant des déchets simples : par exemple, chez des Oiseaux et des Reptiles, le foie forme de l'hypoxanthine par synthèse, à partir de l'ammoniaque, produit de dégradation des albumines, puis l'oxyde pour donner de l'acide urique. Enfin, formant une troisième catégorie, il y a des produits excrémentitiels qui apparaissent à l'état figuré dans des cellules à grande activité chimique, comme résidus des réactions qui se passent dans ces cellules ; c'est ainsi que des cellules absorbantes de tube digestif (fig. 3) ou des cellules de réserve renferment à un certain moment de leur cycle des produits de déchet, qui pourront être éliminés plus tard. Ces cellules ne sont excrétrices que d'une façon momentanée, et pour leur compte propre.

Mais la capture élective ou la fabrication de produits terminaux n'est pas le seul mode d'activité de l'organe excréteur ; il est encore un régulateur de la composition et de la concentration moléculaire des liquides intérieurs ; non seulement il exerce cette fonction vis-à-vis de l'eau, du chlorure de sodium, des phosphates, etc., mais aussi, à l'occasion, vis-à-vis de toute substance étrangère et inutilisable parvenue en solution dans les liquides qui irriguent les organes : après ingestion d'asperges, l'essence d'asperge à odeur caractéristique se retrouve dans l'urine : après ingestion d'ail, l'essence d'ail, très volatile, est éliminée par le poumon ; après absorption pulmonaire d'essence de térébenthine, un dérivé odorant de celle-ci passe dans l'urine ; l'élimination rénale d'une quantité de médicaments et du sucre chez le diabétique est bien connue.

Cette propriété régulatrice prend une importance capitale lorsqu'il s'agit des Poissons ou d'animaux marins qui émigrent en eau douce : en effet, la teneur en sels de leur liquide intérieur étant très différente de celle du milieu qui les entoure, il est nécessaire que ces organismes possèdent l'indépendance osmotique : les formes d'eau douce doivent garder leurs sels, donc rejeter l'eau qui entre par leurs membranes semi-perméables, de sorte que leur urine est hypotonique par rapport au sang. Ls Poissons marins doivent au contraire, rejeter les sels qui tendent à entrer, ce qui est l'office de cellules spéciales (cellules sécrétrices de chlorures) situées dans les branchies ; l'urine est à peu près isotonique avec le sang.

C'est cette propriété régulatrice qui permet de comprendre le principe de la méthode des injections physiologiques, grâce à laquelle on a découvert chez les Invertébrés tant d'organes excréteurs insoupçonnés : chez un animal bien vivant, on injecte dans la cavité générale une très

petite (1) quantité d'une matière colorante, dissoute dans le sang même de l'animal ou dans de l'eau salée isotonique ; cette substance étrangère à l'organisme est rapidement éliminée par un organe qui se colore électivement et se désigne ainsi comme organe excréteur ; les cellules ont capté la couleur, qui passe à l'état dissous dans des vacuoles ou se fixe sur des concrétions, c'est-à-dire à la place exacte qu'occupent dans le cytoplasme les produits normaux d'excrétion.

Voilà donc deux propriétés caractéristiques des organes excréteurs : 1° élimination élective de produits dégradés ou toxiques, n'ayant plus de rôle quelconque à jouer dans l'organisme ; 2° propriété régulatrice, mise commodément en évidence par l'absorption élective de matières colorantes injectées à l'animal.

Mais voici des cas difficiles à interpréter, qui montrent combien est mince la cloison qui sépare l'organe rénal indiscutable d'un autre organe glandulaire auquel on n'attribue pas, d'ordinaire, une signification excrétrice :

I. La salicine est un glucoside amer qui se rencontre notamment dans les tissus libériens des Saules ; absorbée par l'intestin des Insectes phytophages qui vivent sur ces végétaux, dédoublée et oxydée, elle donne dans le sang de l'aldéhyde salicylique à odeur caractéristique : chez l'*Aromia moschata* adulte, beau Longicorne vert à odeur musquée, deux glandes thoraciques débouchent ventralement au-dessus des hanches des pattes de la troisième paire ; lorsque l'animal est inquiété, ces glandes sont capables de projeter à plusieurs centimètres de distance leur produit de sécrétion qui renferme de l'aldéhyde salicylique et sans doute un autre produit odorant, le mélange des deux odeurs ayant valu à l'Insecte le nom spécifique de *moschata* ; une autre partie de la salicine est éliminée, cette fois sous la forme d'acide salicylique, par un rein ouvert (tubes de Malpighi) [Hollande (2), 1909].

Doit-on considérer les glandes d'*Aromia* comme des organes excréteurs ? Il est incontestable qu'elles contribuent à éliminer un corps inutile, comme les glandes sudoripares de l'Homme éliminent un peu d'urée, mais le rejet du produit excrété ne s'effectue que s'il y a une excitation extérieure. Il est possible, bien qu'on ne l'ait pas prouvé, que les glandes thoraciques d'*Aromia* aient une valeur protectrice et que leur sécrétion écarte certains prédateurs insectivores ; si l'on plaçait ces glandes dans la catégorie des organes rénaux, il faudrait en faire autant pour les innombrables glandes tégumentaires des Insectes auxquelles on attribue la signification très vague de glandes répugnatoires ou défensives.

(1) Il est essentiel de n'injecter que la plus petite quantité nécessaire pour colorer les organes excréteurs : quand on use de doses trop fortes, il se fait des teintures anormales qui troublent les résultats.

(2) Hollande. Sur la fonction d'excrétion chez les Insectes salicicoles et en particulier sur l'existence de dérivés salicylés. *Ann. Univ. Grenoble*, 1909, p. 495.

II. La guanine, corps purique, est une substance de déchet typique, dont l'organisme ne peut plus tirer aucune énergie : les Araignées, par exemple, éliminent leurs déchets azotés sous forme de guanine, qui est rejetée au dehors. Or, chez les Poissons (1), une combinaison organique de guanine, à l'état cristallisé, remplit des cellules spéciales (*guanatophores*) localisées dans différentes régions, péritoine, vessie natatoire, méninges, iris, derme de la face ventrale ; les écailles d'Ablette doivent leur éclat argenté bien connu à des guanatophores. Il n'est pas douteux que la guanine est là à demeure et qu'elle ne peut plus rentrer dans le cycle métabolique ; faut-il donc considérer les guanatophores comme des cellules excrétrices (rein d'accumulation), qualité qu'il faudrait nécessairement étendre aux cellules pigmentaires noires et jaunes (*mélanophores* et *xanthophores*) qui accompagnent fréquemment les guanatophores et sont plus ou moins complémentaires de ceux-ci ? C'est poser la question très difficile de la signification des pigments animaux.

Pour répondre à cette question, il faudrait savoir si le pigment blanc guaninique, aussi bien que la mélanine et les autres pigments, joue un rôle quelconque dans la vie du Poisson, par exemple en constituant un écran protecteur ou un miroir réfléchissant des radiations lumineuses ; il est assez vraisemblable que les couleurs ne sont pas sans fonction utile, puisque la lumière exerce une action non douteuse sur la production ou la répartition des pigments, et que les animaux qui vivent dans l'obscurité absolue des cavernes et des eaux souterraines, ainsi que les parasites internes, sont presque tous dépigmentés. S'il en est ainsi, la guanine, utilisée pour une fin nécessaire au Poisson et fabriquée en vue de cette fin, ne saurait, en dépit de sa constitution chimique, être assimilée à un produit de déchet, pas plus que la silice des spicules d'une Éponge, la calcite d'une coquille, la mélanine d'une encre de Seiche. Le critérium définitif d'un produit d'excrétion est au fond son inutilité complète ; de même, dans une usine, le sous-produit ne se distingue du déchet que par une utilisation possible.

Il n'est pas plus facile d'interpréter la valeur des pigments d'origine endogène qui colorent la peau et les phanères des Vertébrés, la coquille des Mollusques, la carapace des Crustacés ; assurément les pigments sont désormais en marge du métabolisme général ; ils ne diminuent pas quand l'animal jeûne et somme toute ils sont souvent rejetés au dehors. Ils sont l'expression visible d'un certain état constitutionnel héréditaire, et sont remarquables par une très grande variabilité inter- et intraspécifique. Doit-on les ranger, comme on le fait souvent, dans la catégorie des produits d'excrétion ? Je ne le pense pas ; il faudrait avant cela définir les réactions utiles dont ils seraient les déchets, et expliquer leur accumulation à la surface visible des téguments. Le fait que

(1) J. Millot. Le pigment purique chez les Vertébrés inférieurs. *Bull. scient. France-Belg.*, 1923, t. LVII, p. 261.

les cellules formatrices de pigment ne participent pas à la régulation, car elles ne prennent pas d'ordinaire les couleurs des injections physiologiques, n'est pas en faveur d'une signification excrétrice.

*
* *

Méthode des injections physiologiques de matières colorantes. — Le fait que des cellules sont capables de retirer électivement du milieu intérieur les matières colorantes solubles qu'on y a introduites, révèle dans ces organites l'existence d'une propriété commune, régulatrice de la composition du sang ou des liquides cavitaires ; j'estime que la coloration élective, dans de bonnes conditions d'expérience, permet d'attribuer *a priori* une fonction excrétrice aux organes ou cellules isolées qui présentent ce phénomène. Burian (1924), désirant être moins affirmatif, a proposé d'appeler *athrocytes* (de ἀθροίζειν, rassembler, concentrer) les éléments, quels qu'ils soient, qui captent les couleurs des injections physiologiques. Je ne vois aucun inconvénient à adopter ce terme (1).

Les couleurs donnent de précieux renseignements sur les réactions intracellulaires : le tournesol bleu et l'alizarine violette virent au rouge en milieu acide ; la fuchsine acide, d'un beau rouge, se décolore en milieu alcalin et on ne régénère la couleur qu'en ajoutant de l'acide acétique ; en milieu alcalin, le vert d'iode vire au violet. Le cytoplasme réduit l'indigosulfonate de sodium, bleu, par fixation de deux atomes d'hydrogène, ce qui donne un leuco-dérivé incolore ; l'indigosulfonate bleu se régénère par déshydrogénation dans les vacuoles ou à la surface des cellules ; de même le leuco-dérivé du bleu de méthylène repasse au bleu dans les vacuoles des cellules excrétrices.

En usant de cette méthode, on se convainc que les animaux ont presque toujours plusieurs organes excréteurs qui n'ont pas le même mode de fonctionnement, comme on le verra plus loin ; chez beaucoup d'Insectes, de Crustacés et de Mollusques, il y en a au moins trois, qui se distinguent les uns des autres par des affinités différentes vis-à-vis des couleurs injectées ; celles-ci se groupent en catégories plus ou moins nettes : ainsi carminate d'ammoniaque, tournesol, hémoglobine vont toujours ensemble, tandis que l'indigosulfonate de sodium et la fuchsine acide constituent un autre groupe. Il est exceptionnel qu'une même cellule puisse absorber les couleurs de l'une et l'autre catégories, et même quand cela se produit, il y a préférence nette pour l'une d'elles ;

(1) Des travaux récents sur les injections physiologiques utilisent le terme d'athrocytose pour désigner le phénomène suivant : des solutions colloïdales, généralement électro-négatives, ou des substances en très fines particules (encre de Chine), introduites dans un tube rénal (soit directement par un néphrostome, soit par filtration à travers un glomérule, soit artificiellement par une micro-injection) sont captées par le pôle *apical* des cellules, et floculent dans le cytoplasme sous forme de granules, qui sont difficilement expulsés.

il y a donc des athrocytes à indigosulfonate, des athrocytes à carminate, et d'autres encore, qui peuvent constituer des organes tout à fait différents (Céphalopodes), ou être au contraire groupés à côté les uns des autres dans un même organe (reins antennaires des Crustacés = *saccule* à carminate + *labyrinthe* à indigosulfonate ; rein unique des Prosobranches = *cellules vacuolaires* à indigosulfonate + *cellules ciliées* à carminate). Par contre, le rouge neutre est généralement éliminé aussi bien par les athrocytes à indigosulfonate que par ceux à carminate.

Il y a chez les animaux trois types d'organes excréteurs : 1° le rein ouvert à l'extérieur ; 2° le rein d'accumulation ; 3° les organes ou cellules athrocytaires qui déversent dans les liquides cavitaires le produit solide ou liquide qu'ils fabriquent. Je me bornerai à examiner un certain nombre d'exemples, choisis parmi les plus typiques.

1° *LE REIN OUVERT*

Le rein ouvert est un organe excréteur possédant un débouché à l'extérieur, de sorte que l'organisme peut se débarrasser définitivement des produits de désassimilation captés par les cellules rénales. La face basale de celles-ci, en contact avec le sang ou le liquide cœlomique, absorbe par osmose les déchets ; ceux-ci cheminent dans le cytoplasme, s'y accumulent temporairement dans des vacuoles ou se précipitent en concrétions solides, et sont rejetés dans la lumière de l'organe soit à l'état liquide soit sous forme de concrétions. Les cellules sont donc des éléments glandulaires polarisés pour une excrétion externe. Ces reins ouverts sont tantôt des organes autonomes (*protonéphridies*, *métanéphridies*, etc.), tantôt des annexes du tube digestif qui profitent de l'orifice anal, comme diverses *cellules du « foie »* des Invertébrés et les *tubes de Malpighi* des Insectes.

REINS AUTONOMES

Le rein ouvert autonome paraît s'être formé deux fois seulement, d'une façon indépendante, dans le Règne animal, et dans les deux séries son évolution suit à peu près les mêmes étapes. Dans le phylum Platodes-Rotifères-Néphridiés-Annélides-Onychophores-Arthropodes, le rein est d'abord la *protonéphridie* à ramifications terminées par des

cellules portant une flamme vibratile ; celles-ci deviennent les solénocytes (fig. 2) des Annélides, par allongement de la flamme et étirement du canal qui la loge ; puis apparaît la *métanéphridie* à pavillon cilié, s'ouvrant dans le cœlome ; il n'est pas rare alors (divers Annélides, Sipunculiens, Échiuriens, Brachiopodes), que les produits génitaux, après être tombés dans la cavité générale, empruntent la voie néphridiale pour parvenir à l'extérieur. A partir des Onychophores (1) (fig. 1), le cœlome se réduit à de petites cavités closes dans lesquelles s'ouvrent les pavillons néphridiens, encore vibratiles dans ce groupe ; on commence à donner le nom de *saccule* à la partie cœlomique, tapissée d'un épithélium plat, et de *labyrinthe* à tout le reste de la métanéphridie. Enfin chez les vrais Arthropodes, le pavillon vibratile disparaît, et le

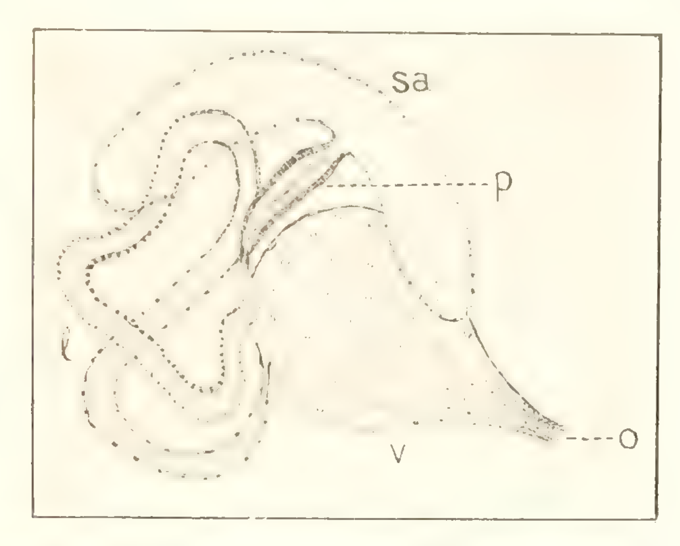


Fig. 1. — Métanéphridie de *Peripatopsis capensis* (Onychophore) : *l*, tube néphridien présentant plusieurs régions à épithélium plus ou moins haut (labyrinthe) ; — *o*, orifice externe à la base de chaque patte ; — *p*, pavillon à longs cils vibratiles ; — *sa*, vésicule cœlomique (saccule) tapissée d'athrocytes à carminate ; — *v*, vessie collectrice.

rein ou *paranéphridie* devient une glande généralement formée de deux parties éliminant des produits différents, le saccule et le labyrinthe (rein coxal des Arachnides, reins antennaires et maxillaires des Crustacés, rein labial des Diplopodes et des Thysanoures, etc.). Le dernier avatar du rein autonome est, semble-t-il, sa transformation en glande salivaire ou séricigène chez les Insectes.

Dans le phylum Amphioxus-Vertébrés, c'est une protonéphridie à solénocytes (fig. 2), absolument pareille à celle des Annélides, qui apparaît chez notre lointain ancêtre. Puis viennent le pronephros et le corps de Wolff des premiers Vertébrés, avec petits pavillons vibratiles s'ouvrant dans la cavité générale ; ils sont comparables aux métanéphridies ;

(1) Cuénot. L'entonnoir vibratile de la néphridie des Péripates. *Bull. Soc. roy. zoologique de Belgique*, 1926, t. LVI, p. 13.

enfin à partir des Reptiles, le rein définitif n'a plus de rapports avec le cœlome ; les canalicules rénaux sont clos à leur extrémité distale comme les canalicules paranéphridiaux des Arthropodes, et les cils vibratiles ont à peu près disparu.

Les reins autonomes se colorent facilement par les injections physiologiques : tantôt ce sont des reins à indigosulfonate comme les métanéphridies des Sipunculiens et de la plupart des Mollusques, tantôt des reins à carminate (Annélides), plus rarement des reins renfermant deux

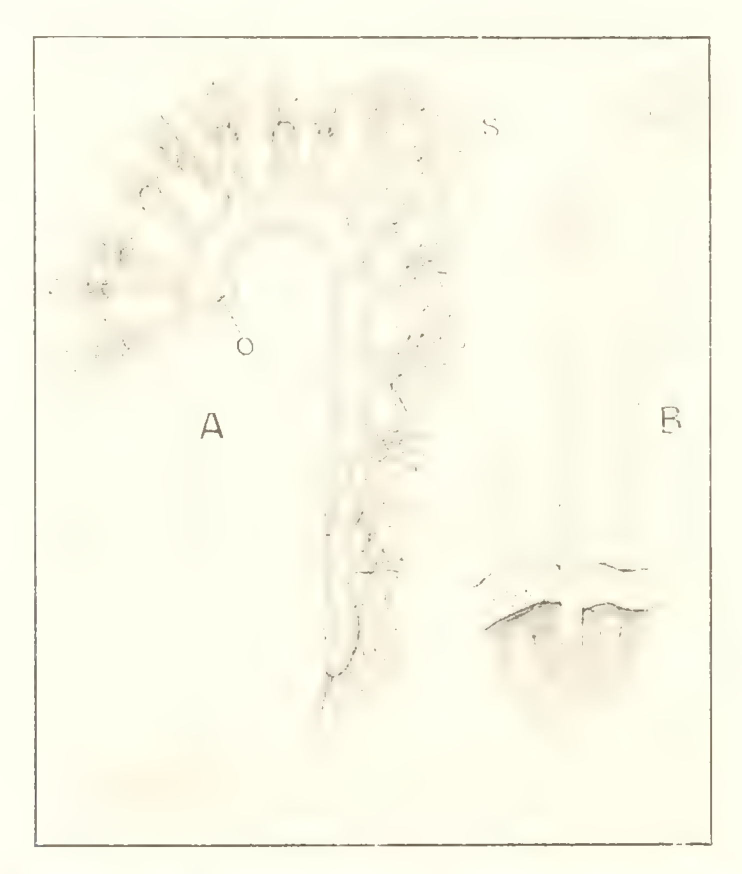


Fig. 2. — A, protonéphridie à solénocytes d'Amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum*), dessinée sur le vivant : — *o*, orifice externe s'ouvrant dans la cavité péribranchiale ; *s*, bouquet de solénocytes. — B, solénocytes montrant le débouché du tube dans la cavité néphridiale (D'après GOODRICH, *Quart. J. micr. Sc.*, 1902, t. XLV).

sortes de cellules bien distinctes, les unes pour l'indigosulfonate, les autres pour le carminate. Les Vertébrés ont des reins à indigosulfonate ; les cellules des tubes contournés sont capables de capter par leur pôle *apical* des colorants acides (comme le carminate d'ammoniaque) entrés par filtration à travers le glomérule, et de les fixer sous forme granulaire. Ce qui est singulier, c'est que le pôle *basal* des mêmes cellules est incapable de capter le carminate (1).

(1) GÉRARD et CORDIER, Esquisse d'une histophysiologie comparée du rein des Vertébrés. *Biolog. Reviews*, 1934, t. IX, p. 110.

En dehors des Vertébrés, les déchets rejetés par les reins autonomes ne sont connus avec certitude que chez un petit nombre d'espèces : des urates en concrétions chez les Gastropodes Pulmonés et le Sipunculien *Phascolion*, de l'urée chez les Lamellibranches, de l'ammoniaque et des amines chez les Annélides.

REIN INTESTINAL

Si l'on injecte à un *Ascaris* une solution d'indigosulfonate de sodium, la couleur est prise électivement par l'intestin, dans toute la partie comprise entre l'œsophage et le rectum ; il n'est pas douteux (si l'on pouvait garder l'animal en vie assez longtemps) qu'elle serait ensuite éliminée dans la lumière de l'intestin, qui fonctionne donc comme organe excréto-régulateur.

Une participation à l'athrocytose, toujours pour l'indigosulfonate, est manifeste dans l'intestin des Oursins et des Étoiles de mer : chez les premiers, c'est la seconde courbure de l'intestin qui se colore ; chez les secondes, ce sont les cæcums radiaux qui s'étendent dans les bras. La substance injectée se retrouve dans l'épithélium interne, sous forme de petits grains mêlés aux nombreux granules qui remplissent normalement le corps cellulaire ; elle est rejetée peu à peu au dehors, comme on peut le constater facilement chez une Étoile de mer en coupant tous les 10 jours un bras et en examinant les cæcums. Normalement, ceux-ci rejettent divers déchets azotés, ammoniaque, urée et corps puriques.

Cellules athrocytaires du foie. — Dans les autres groupes, ce ne sont plus les cellules intestinales dans leur ensemble, mais des cellules spécialisées du foie qui jouent un rôle dans l'excrétion, ce qui ne les empêche pas, d'ailleurs, de remplir d'autres fonctions fort différentes, comme la sécrétion de diastases digestives ou l'absorption des produits solubles de la digestion. On retrouve une partie de leur contenu, plus ou moins intacte, dans les excréments, ce qui rend certain leur rôle éliminateur ; de plus ce sont des athrocytes électifs pour diverses couleurs ; après un temps plus ou moins long, les couleurs fixées sur des granules ou dans des vacuoles sont rejetées dans la lumière du tube hépatique, et de là passent dans l'intestin où elles se mêlent aux excréments. Ces cellules excrétrices se rencontrent dans le « foie » de nombreux Mollusques (Céphalopodes, Gastropodes Pulmonés et Opisthobranches), dans les cæcums latéraux des Aphroditiens dont les cellules renferment un urate, dans le foie des Arachnides (cellules à guanine et cellules à urates), chez presque tous les Crustacés (Décapodes, Mysis, Squille, Amphipodes et Isopodes, *Nebalia*, *Lepas*, etc.). La morpho-

logie de ces athrocytes est très variée : chez les Araignées par exemple (1), les caecums hépatiques, dans la région où ils touchent la surface dorso-latérale de l'abdomen, sont coiffés de cellules blanches à guanine qui, visibles par transparence à travers les téguments, contribuent à la coloration de l'animal (le blanc des Thomises, le dessin cruciforme du dos de l'Epeire diadème sont dus aux cellules à guanine) ; de temps à autre, ces cellules se vident dans la lumière du diverticule hépatique. En outre, le tissu hépatique renferme des cellules à ferments et des cellules absorbantes ; ces dernières présentent dans leur cytoplasme des cristaux (urates ?) et des boules brunes, dont le sort ultérieur permet d'affirmer la valeur excrétrice, qui sont probablement les déchets endo-

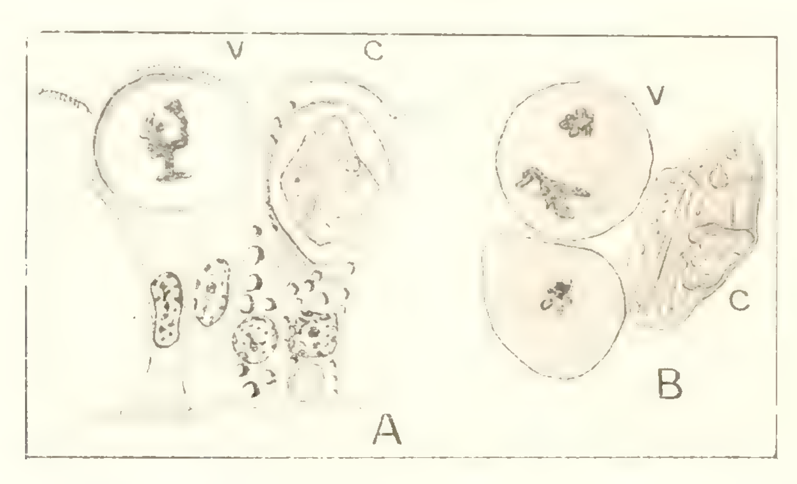


Fig. 3. — A, épithélium du foie de *Sepia officinalis* (Céphalopode) : — *c*, cellule à boules renfermant des globules de graisse, des boules safranophiles et un magma jaune à cristaux. — B, débris épithéliaux trouvés dans le rectum, inclus dans un filament excrémentitiel : — *c*, magma à cristaux rejeté par une cellule à boules ; — *v*, vacuole à concrétions provenant d'une cellule vacuolaire.

gènes des substances absorbées et élivées. Chez les Céphalopodes (fig. 3), il y a des cellules renfermant une énorme vacuole dont le liquide tient en suspension des grains solides, et des cellules à boules, plus nombreuses, qui, à un certain stade de leur évolution, contiennent un magma jaune avec de grandes aiguilles cristallines (tyrosine ?) ; dans les excréments, émis dans l'intervalle entre deux périodes de nutrition active, on retrouve facilement les vacuoles et les masses jaunâtres à cristaux. Le foie des Vertébrés, qui prend l'indigosulfonate des injections physiologiques, a aussi une fonction excrétrice (élimination de la bilirubine, déchet de la digestion de l'hémoglobine).

Tubes de Malpighi. — Dans divers groupes d'Arthropodes terrestres (Arachnides, Diplopodes, Chilopodes, Insectes), l'intestin émet, non

(1) J. Millot. Contribution à l'histophysiologie des Aranéides. *Bull. scient. France Belg.* Suppl. VIII, 1928, 238 pages.

loin de son extrémité terminale, des tubes grêles, tapissés d'un épithélium cubique, qui ont une signification rénale : chez les Arachnides, il y en a deux ou quatre, dont les nombreuses ramifications s'intriquent avec les diverticules hépatiques, et qui éliminent de la guanine ; ils débouchent dans un élargissement de l'intestin qui est le cloaque. Chez les Insectes, les tubes de Malpighi, dont le nombre, presque toujours supérieur à quatre, atteint parfois la centaine, sont de longs tubes grêles, débouchant généralement à la limite de l'intestin moyen et de l'intestin terminal, soit séparément, soit par un ou plusieurs canaux collecteurs ; les cellules, à réaction fortement alcaline, éliminent de l'acide urique ou des urates, des pigments variés, de l'oxalate ou du carbonate de calcium. Les tubes de Malpighi captent électivement l'indigosulfonate des injections physiologiques.

2° LE REIN D'ACCUMULATION

Rein des Tuniciers. — Sur le côté droit des Molgules (fig. 4), au voisinage du cœur et des organes génitaux, se trouve un organe allongé

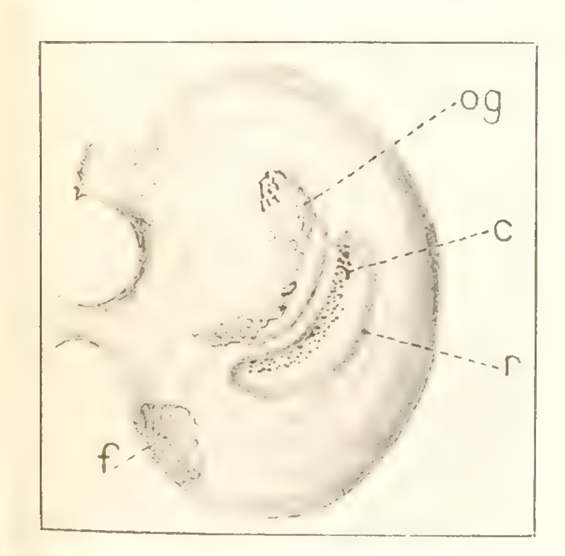


Fig. 4. — *Molgula socialis* (Tunicier), vue du côté droit après enlèvement du manteau ; on voit par transparence le foie (*f*), les organes génitaux (*og*), le rein d'accumulation (*r*) ; — *c*, concrétions uriques à l'intérieur du rein (d'après LACAZE-DUTHIERS).

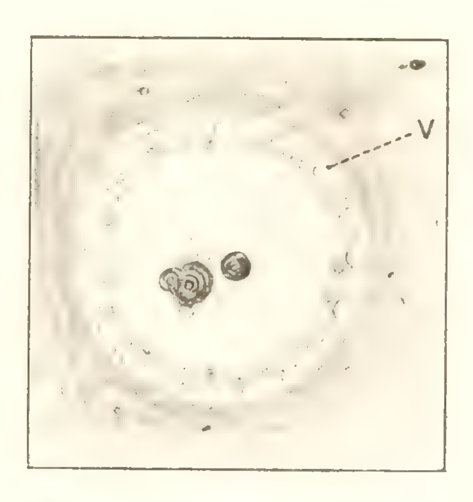


Fig. 5. — Coupe d'une vésicule rénale, *Ascidiella aspersa* (Tunicier) : — *v*, vacuole excrétrice dans les cellules limitantes.

en forme de haricot, creux, mais complètement clos, qui est un rein d'accumulation typique ; dans l'intérieur se trouvent une ou plusieurs concrétions, brunes ou noires, à couches concentriques, constituées par

un urate ; elles s'accroissent en épaisseur et en consistance à mesure que l'animal avance en âge (il est probable que les Molgules ne vivent guère qu'un an), jusqu'à mouler entièrement la cavité intérieure. L'épithélium interne du rein capte l'indigosulfonate des injections physiologiques.

Fig. 6. — Coupe sagittale d'un cœur branchial de Poulpe (Céphalopode) ; les flèches indiquent la direction du courant sanguin : — *a*, tissu spongieux rénal ; — *ap*, appendice du cœur branchial ; — *va*, vaisseau afférent du cœur ; — *ve*, vaisseau efférent allant à la branchie.

Chez les Phallusidés, au lieu d'une énorme vésicule rénale, il y en a un nombre considérable, rappelant par leur aspect des vésicules thyroïdiennes (fig. 5) ; elles entourent les circonvolutions intestinales (Phallusidés) ; dans leur cavité on trouve des concrétions uriques ou des bâtonnets cristallins ; les cellules limitantes renferment des vacuoles à réaction acide et des granules de déchet, et captent l'indigosulfonate des injections physiologiques. Chez les Cynthiadés (*Microcosmus*), le conjonctif est bourré de cellules remplies de granules puriques (xanthine), accumulées surtout autour du tube digestif et de la branchie.

Cœur branchial du Poulpe (1). — Le cœur branchial du Poulpe (fig. 6) est un organe musculo-glandulaire traversé par le courant veineux qui va à la branchie ; de ce courant central partent de nombreuses lacunes qui se ramifient dans le tissu spongieux du cœur. Des fibres musculaires striées en revêtent la périphérie, et le traversent en différentes directions ; tous les intervalles laissés entre les fibres sont bourrés de grandes cellules polygonales (fig. 7), dont les plus petites et les plus jeunes renferment des granulations jaunâtres, qui se soudent les

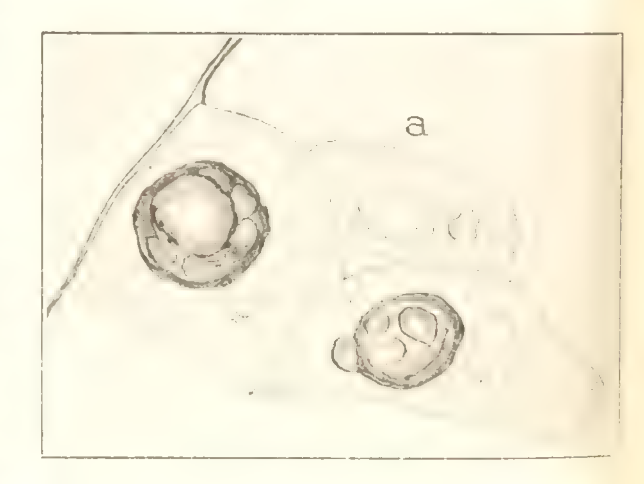


Fig. 7. — Cellules du cœur branchial d'un Poulpe âgé, montrant les grosses concrétions puriques : — *a*, cellule jeune à petite concrétion incolore.

(1) TURCHINI. Contribution à l'étude de l'histologie comparée de la cellule rénale. L'excrétion urinaire chez les Mollusques. *Arch. de Morph. gén. et exp.*, 1923, fasc. 18, 241 pages.

unes aux autres pour former dans les cellules âgées une grosse concrétion colorée ; ces corps figurés donnent les réactions des purines xanthiques. Après injection physiologique de carminate d'ammoniaque ou de tournesol, le cœur branchial prend une vive coloration rouge (réaction de l'acidité), et la garde indéfiniment, la couleur étant fixée sur les concrétions.

C'est bien un rein d'accumulation, car les dimensions des plus grosses concrétions sont plus fortes chez un Poulpe de grande taille que chez un petit individu, et le nombre des cellules cardiaques augmente avec l'âge.

Cellules à urates des Insectes. — Quand on examine à un faible grossissement le corps adipeux d'une Blatte (fig. 8, A), il apparaît parsemé de petits points blancs opaques, qui tranchent nettement sur le fond translucide des globules de graisse : ce sont de grosses cellules

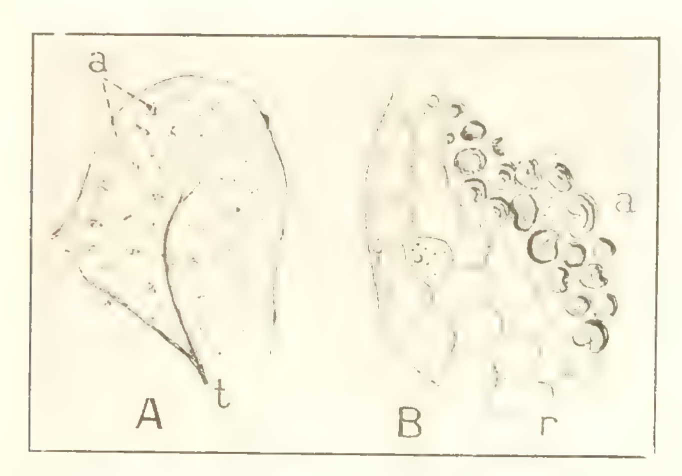


Fig. 8. — A, lobe de corps adipeux, *Blatta orientalis* d'âge moyen : — *a*, cellules à urates ; — *t*, trachée. — B, cellules du corps adipeux : — *a*, cellule à concrétions uriques ; — *r*, cellule à globules de graisse.

(fig. 8, B), très irrégulières de forme, bourrées de concrétions volumineuses d'urate de sodium. On trouve déjà des amas d'urates, mais très petits, chez les embryons et les jeunes Blattes ; à mesure que l'animal avance en âge, le volume des cellules uriques et de leurs concrétions augmente régulièrement, si bien que chez les vieux adultes (la Blatte orientale peut vivre 4 ans), le corps adipeux n'est plus qu'un énorme amas d'urates, les cellules adipeuses vidées de leur contenu étant presque complètement annihilées par le développement des cellules à concrétions. Les couleurs injectées dans la cavité générale ne se fixent pas dans les cellules uriques, à l'exception de la vésuvine qui donne presque toujours une belle coloration brune aux concrétions. Chez les Acridiens, les cellules à urates sont extraordinairement ramifiées et intimement intriquées avec les cellules adipeuses.

Il est probable que les cellules fabriquent les urates par synthèse et ne les prennent pas tout faits au sang qui les baigne ; leur signification de rein d'accumulation n'est pas douteuse, car chez *Gryllotalpa* dont le rein ouvert renferme une grande quantité de grosses concrétions d'acide urique (tubes de Malpighi blancs), il y a extrêmement peu d'urates dans le corps adipeux ; c'est le contraire chez la Blatte, dont les tubes de Malpighi ne paraissent pas éliminer l'acide urique, qui se concentre entièrement dans le corps adipeux, où il augmente avec l'âge sans aucune élimination possible.

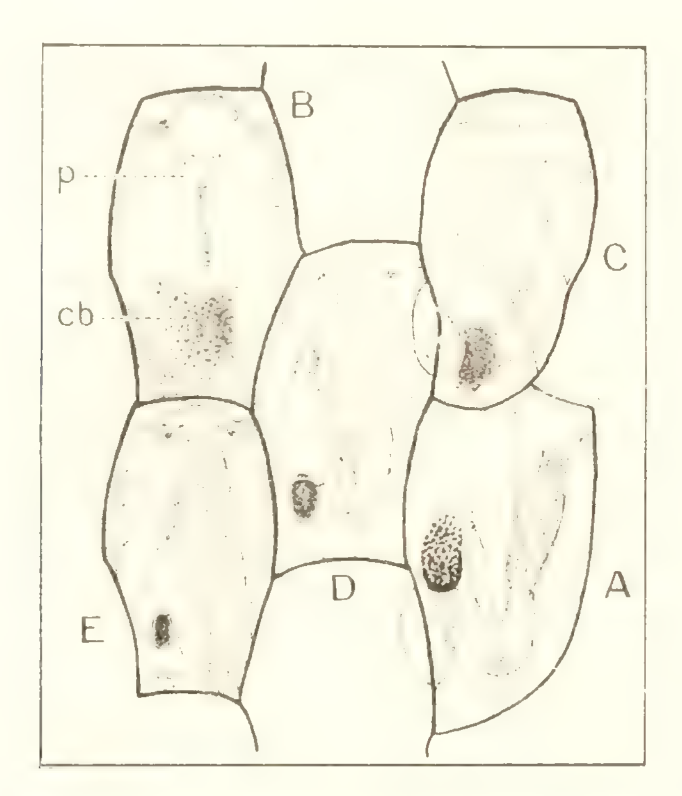


Fig. 9. — Cinq individus d'une colonie de *Membranipora pilosa* (Ectoprocte), montrant l'évolution du corps brun : — A, individu normal, chez lequel le cæcum digestif est rempli de granulations brunes ; — B, le polypide a subi l'histolyse et forme une masse *cb* de granules bruns entourés de phagocytes ; un polypide de remplacement commence à se former en *p* ; — C, le polypide de remplacement est complètement développé ; le corps brun est accolé à l'intestin ; — D, le corps brun s'enfonce dans le cæcum intestinal ; — E, le corps brun a passé à l'intérieur de l'intestin et va être rejeté au dehors par l'anus (en partie d'après MARCUS, *Zool. Jahrb. Syst.*, 1926, t. LII).

Chez les Papillons (1), il n'en est pas tout à fait de même ; on sait que l'acide urique accumulé dans le corps adipeux de la chenille subit des déplacements lors de la transformation en chrysalide, puis en papillon ; la plus grande partie de l'acide urique passe dans l'intestin, on

(1) WIGGLESWORTH. Uric acid in the Pieridae : a quantitative study. *Proc. R. Soc. London*, 1924, B 97, p. 149.

ne sait trop par quel mécanisme, et est éliminée au moment de l'éclosion, sous forme d'une pâte semi-liquide colorée en rouge (pluie de sang des anciens). Dans les cas des Papillons blancs (Piérides), une partie notable (jusqu'à 1/4 des 2 milligrammes de l'acide urique total de la chenille) passe dans les ailes et s'accumule dans les écailles de celles-ci sous forme de granulations opaques. Chez un Hémiptère aquatique, la Notonecte, un peu avant la mue qui donnera l'adulte, il y a encore émigration des urates, non seulement dans les tubes de Malpighi, mais aussi dans l'épithélium cutané de la face dorsale de l'abdomen, dont les cellules se bourrent de sphérules puriques. Au moment de la mue, les sphérules sont expulsés, et l'épiderme de l'adulte récemment éclos n'en renferme plus (Poisson) (1).

La rénovation excrétrice des Bryozoaires (2) (fig. 9). — Chez les Bryozoaires Ectoproctes, qui ne possèdent pas de rein ouvert, les produits de déchet s'accumulent dans les globules amiboïdes du sang et surtout dans l'épithélium de l'estomac et du caecum stomacal, où ils apparaissent sous l'aspect de granules bruns (A). Périodiquement, sans doute parce que l'accumulation a atteint un degré toxique, il se produit une dégénérescence et une histolyse d'une partie de l'animal (ce qu'on appelle le *polypide*) ; le tube digestif, les tentacules buccaux et des muscles annexes se fusionnent alors en un *corps brun* entouré de phagocytes (B). Mais la paroi du corps (ce qu'on appelle le *cystide*) reste vivante, et elle édifie par bourgeonnement un nouveau tube digestif qui ne tarde pas à devenir fonctionnel ; le corps brun, renfermant les produits d'excrétion accumulés, reste parfois à demeure dans la cavité générale, où on en voit jusqu'à deux et même trois, indices d'autant de dégénérescences et de rénovations (*Bugula*) ; le plus souvent le corps brun est englobé par le caecum stomacal de nouvelle formation (D), passe à son intérieur (E) et est éliminé par l'orifice anal (*Flustra*). Il est très vraisemblable d'attribuer à cette rénovation du polypide la valeur d'un processus d'excrétion, assurément original.

3° *LE REIN A DÉVERSEMENT INTÉRIEUR*

Dans ce type d'appareil excréteur, les cellules éliminatrices sont des cellules péritonéales ou conjonctives qui captent des substances de déchet dans les liquides qui les baignent ; il y en a deux variétés dis-

(1) Poisson. Sur un processus particulier d'élimination des produits uriques chez certains Hémiptères. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 1925, t. L, p. 116.

(2) Marcus. Beobachtungen und Versuche an lebenden Meeresbryozoen. *Zool. Jahrb., Abt. für Syst.*, 1926, t. LII, p. 1.

tinctes tout à fait parallèles aux variétés cellulaires des reins ouverts ; les unes accumulent pendant un temps plus ou moins long des produits d'excrétion (synthétiques ?) dans leur cytoplasme, qui se remplit de granules solides ; puis elles rejettent ceux-ci dans le liquide cavitaire où nous verrons leur sort ultérieur ; nous prendrons le type de ce rein dans les *chloragogues* péritonéaux des Oligochètes et des Étoiles de mer.

Les autres cellules montrent bien quelques granulations dans leur cytoplasme, mais elles renferment surtout de grandes vacuoles à contenu liquide, qui se colorent électivement dans les injections physiologiques ; elles captent assurément des substances dissoutes dans le plasma qui les baigne, sans doute les transforment, et finalement rejettent les produits fabriqués, à l'état soluble, dans le liquide cavitaire ; ainsi la cellule hépatique des Mammifères prend au sang des acides aminés et de l'ammoniaque et lui rend de l'urée, moins toxique ; le foie du Pigeon prend l'ammoniaque, et rejette de l'hypoxanthine qui est oxydée dans le rein pour donner de l'acide urique. Comme exemples de ces athrocytes de *transformation* ou de *passage*, nous citerons les organes intrabranchiaux des Crustacés Décapodes, les cellules péricardiales des Insectes, les athrocytes conjonctifs des Gastropodes Pulmonés, le revêtement endothélial du cœur de certains Poissons.

CHLORAGOGUES PÉRITONÉAUX

Oligochètes. — Les cellules chloragogues des Lombrics sont de grandes cellules péritonéales allongées, fixées par un mince pédicule sur une partie de l'intestin, le vaisseau dorsal et ses branches latérales (fig. 10) ; le corps cellulaire (fig. 11, A) est rempli de gros granules réfringents, jaunes, bruns ou verdâtres (d'où leur nom, de χλωρός, vert, et ἀγωγός, conduisant), probablement constitués par un composé guanique, qui s'accumulent surtout dans l'extrémité pendant dans le cœlome ; ces granules se colorent facilement dans les injections physiologiques par l'indigosulfonate et la fuchsine acide, et ont vraisemblablement une faible réaction acide.

Périodiquement, tous les 3 mois environ, les cellules chloragogues rejettent une partie de leur contenu, comme le ferait une cellule glandulaire quelconque ; l'extrémité bourrée de granules se sépare sous la forme d'une boule et tombe dans le cœlome où elle est immédiatement capturée par un ou plusieurs phagocytes. Ceux-ci, remplis de grains jaunes, se fusionnent souvent pour former des plasmodes plus ou moins volumineux (fig. 11, B) qui finissent par s'accumuler dans certains endroits d'élection. Les granules chloragogues, une fois à l'intérieur des phagocytes, y subissent une sorte de digestion, deviennent

plus petits, plus irréguliers et plus foncés de teinte ; ils abandonnent évidemment une partie soluble. Quant au détritus insoluble, on le retrouve en majeure partie dans des nodules phagocytaires ellipsoïdaux, mesurant jusqu'à 5 millimètres, qui s'accumulent en grand nombre dans les derniers segments du corps (fig. 12), où ils ont été poussés par les contractions du Ver, et aussi dans les segments génitaux ; il passe aussi dans les vésicules séminales où il forme de larges taches brunes très visibles, dans la peau et les bulbes sétigères, dans les interstices de certains muscles, etc. ; une partie, enfin, se porte sur le tube moyen des néphridies et les grains colorés émigrent dans le cytoplasme des cellules néphridiennes. Il est possible que de temps à autre des nodules soient évacués par les pores dorsaux, qui font communiquer le cœlome du Lombric avec l'extérieur, mais il n'y a évidemment qu'une élimination très incomplète, et la plus grande partie du résidu insoluble

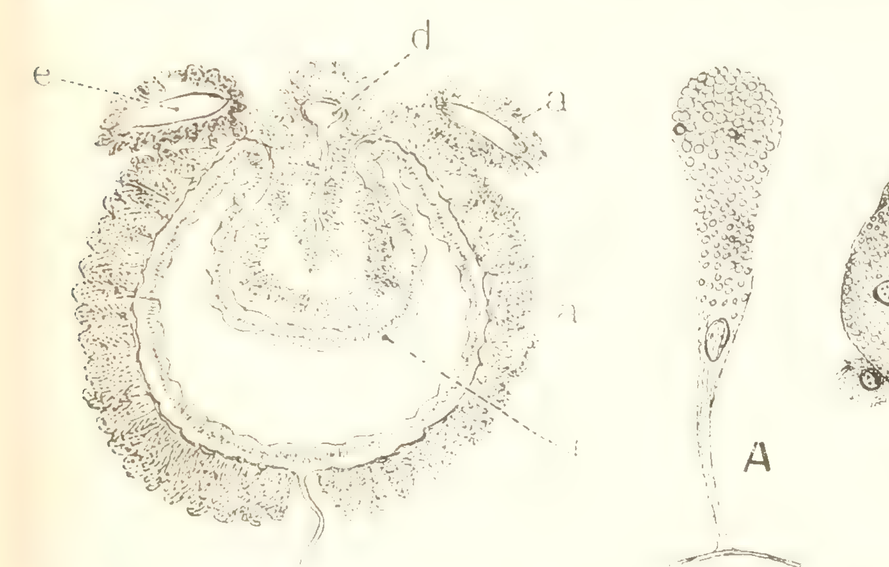


Fig. 10. — Coupe transverse de l'intestin d'un Ver de terre (*Lumbricus terrestris*) : — *a*, cellules chloragogues ; — *d*, vaisseau dorsal ; — *e*, coupe oblique d'une branche latérale ; — *i*, repli constituant le typhlosolis.

Fig. 11. — A, cellule chloragogue mûre, prête à détacher sa tête. — B, amas de grains chloragogues, inclus dans des phagocytes du liquide cœlomique.

des chloragogues reste fixée à demeure dans le conjonctif et les nodules phagocytaires.

Étoiles de mer. — Chez les Étoiles de mer, les athrocytes couvrent une surface singulièrement étendue, car ils comprennent tout l'épithélium péritonéal vibratile, aussi bien celui du vaste cœlome que celui de l'appareil ambulacraire (qui a du reste la même origine entérocœlienne), et aussi les innombrables amibocytes errant dans les cavités internes ; toutes ces cellules (fig. 13) renferment quelques petits grains incolores ou jaunâtres pour l'épithélium péritonéal, jaunes, bruns,

violacés ou noirâtres pour les amibocytes, qu'il est permis de regarder comme le produit d'excrétion normal ; après injection physiologique de carminate d'ammoniaque ou de tournesol, on trouve des grains rouges (réaction acide) dans toutes les cellules qui viennent d'être énumérées, mélangés aux grains normaux. La fonction athrocytaire a son maximum d'intensité dans un organe resté longtemps énigmatique, la *glande ovoïde*, sorte d'organe lymphoïde revêtu d'un épithélium péritonéal vibratile extrêmement plissé et renfermant à son intérieur des cellules amiboïdes flottant dans un liquide lacunaire riche en protides.

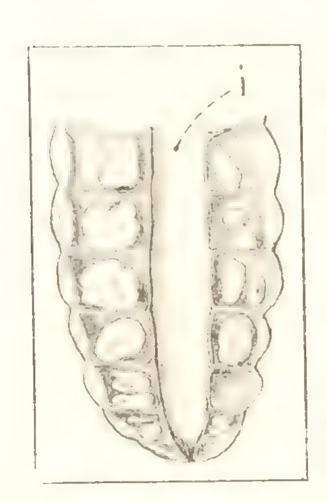


Fig. 12. — Coupe horizontale de l'extrémité postérieure d'un Lombric, montrant les nodules phagocytaires qui remplissent les derniers segments : — *i*, intestin.

La phagocytose a chez les Astéries une très grande importance comme procédé d'élimination des produits d'excrétion ; le fait a été mis en lumière par Durham (1891) qui a montré que les phagocytes émigraient en masse à travers la paroi mince des branchies cutanées, en forme de doigt de gant, qui couvrent la surface dorsale et latérale du corps, et parvenaient ainsi au dehors, réalisant une élimination parfaite. Pour rendre évident le phénomène, il suffit d'injecter dans le cœlome une poudre colorée insoluble, encre de Chine ou carmin ; les grains sont très vite capturés par les amibocytes, qui s'agglomèrent volontiers en masses plus ou moins volumineuses, souvent visibles à l'œil nu. Entraînées avec le liquide cœlomique par les cils vibratiles péritonéaux, ces masses colorées ne tardent pas à entrer dans les tubules branchiaux et s'accumulent surtout à l'extrémité, en formant une sorte de bouchon (fig. 14) ; les phagocytes isolés ou les masses volumineuses, obéissant peut-être à un chimiotactisme positif pour l'oxygène, passent à travers la paroi mince des tubules et parviennent à la surface externe. On retrouve facilement des phagocytes remplis de grains colorés soit sur le corps de l'Étoile, soit dans l'eau de l'aquarium ; de jour en jour, la quantité de substance injectée dans le cœlome diminue visiblement, et, au bout de 15 jours, une Astérie qui a reçu une forte dose d'encre n'en renferme presque plus. Ce curieux phénomène se produit d'ailleurs en tout temps : si l'on retire d'un aquarium une Astérie bien vivante, sans la moindre blessure, et qu'on recueille dans un verre de montre l'eau de mer qui ruisselle

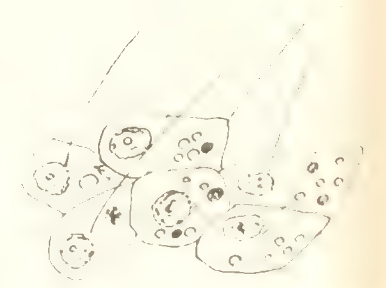


Fig. 13. — Épithélium péritonéal, *Asterias rubens*, après une injection cœlomique de carminate d'ammoniaque ; dans chaque cellule, un ou plusieurs grains sont colorés par le carminate. Sur le vivant.

le long des bras, on trouvera toujours dans cette eau quelques amibocytes, généralement remplis de granulations jaunes ou d'inclusions variées, qui ont évidemment traversé les branchies.

Ce sont certainement les Astéries qui offrent le plus bel exemple de phagocytose éliminatrice des produits d'excrétion ; le phénomène est très répandu chez les Vers, les Mollusques et les Échinodermes, mais il est rare qu'il ait une pareille intensité et surtout une telle efficacité ; en effet, par ce processus les Astéries sont totalement débarrassées des

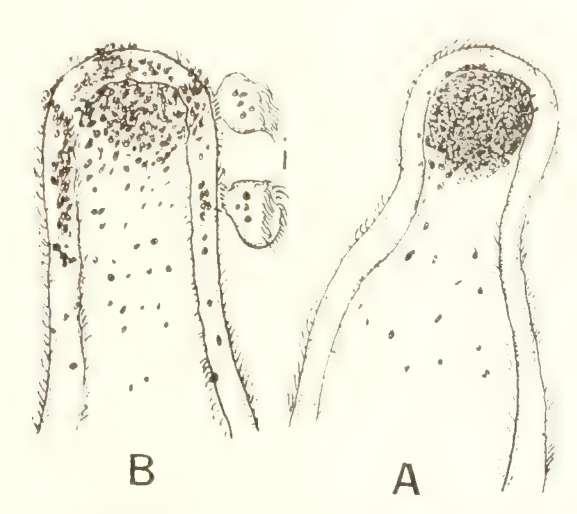


Fig. 14. — Branchies cutanées d'*Asterias glacialis*, quelques jours après une injection cœlomique de bleu de méthyle : — A, les athrophagocytes remplis de bleu sont accumulés en bouchon à l'extrémité supérieure. — B, les athrophagocytes sont en voie d'émigration à travers la paroi ; deux Infusoires commensaux (*i*), vivant à la surface externe des branchies (*Hemispeira asteriasi*), renferment des boules bleues qu'ils ont ingérées au passage, preuve certaine de l'élimination des athrophagocytes. Sur le vivant.

excreta solides, tandis que chez les autres animaux ce n'est qu'une minime partie des phagocytes qui s'échappent ainsi au dehors à travers les points de moindre résistance, branchies et intestin ; le reste des phagocytes s'accumule à demeure dans le tissu conjonctif, l'encombrant d'une quantité de granules insolubles qui augmente avec l'âge, si bien que chez un vieil Oursin ou une vieille Holothurie, le tissu conjonctif est littéralement bourré des produits de déchet fabriqués durant la vie de l'animal.

ATHROCYTES DE TRANSFORMATION

Organes intrabranchiaux des Crustacés Décapodes. — A l'intérieur des branchies et parfois des vaisseaux branchio-péricardiques (fig. 15), on trouve des amas de grandes cellules plus ou moins ovoïdes (fig. 16), renfermant de un à quatre noyaux (Écrevisse) et un certain nombre de grosses boules jaunes à contenu granuleux ; le reste de la cellule est rempli de petites bulles incolores paraissant pleines de liquide. Par l'alcool, on peut extraire de ces organes un produit jaunâtre, très acide, soluble dans l'eau, qui représente sans doute la substance qu'ils fabriquent.

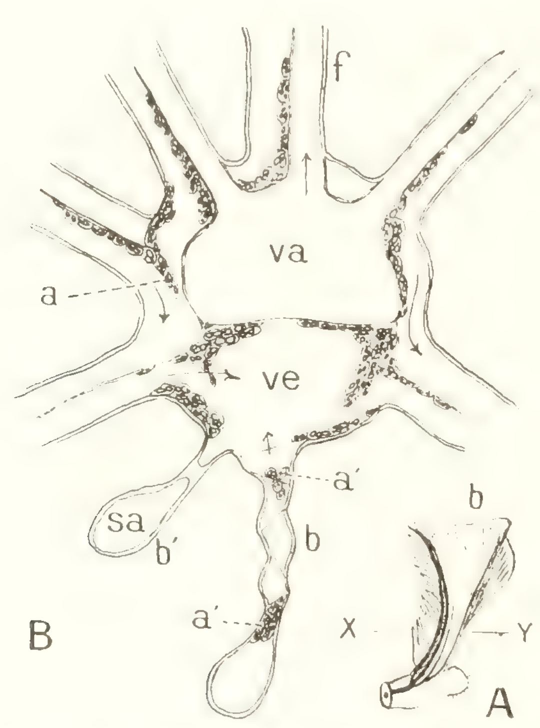


Fig. 15. — A, branchie d'Écrevisse, 3 jours après injection physiologique de carminate d'ammoniaque : les cordons d'athrocytes se dessinent en rouge, le long de l'axe branchial et des bords de la lame en V ; — *b*, feuillet renfermant deux petits cordons athrocytaires. — B, coupe transverse de la branchie A, au niveau XY ; les flèches indiquent la direction du courant sanguin : — *a*, athrocytes des cavités sanguines efférentes ; — *a'*, les deux cordons athrocytaires du feuillet *b* de la lame en V ; — *b* et *b'*, les deux feuillets de la lame en V ; — *f*, filament branchial partagé en deux par un septum ; — *sa*, canal afférent (sang veineux) de la lame en V ; — *va*, vaisseau afférent de l'axe branchial (sang veineux) ; — *ve*, vaisseau efférent (sang artériel).

Après injection physiologique de carminate d'ammoniaque, de tournesol, de vert de méthyle, etc., ces organes intrabranchiaux sont électivement colorés et deviennent tout à fait évidents, la couleur étant

exactement fixée sur les boules jaunes. Ce ne sont cependant pas des reins d'accumulation, car il n'y a aucune différence d'aspect entre les cellules des jeunes ou des vieux individus ; en effet, elles rejettent dans le sang le produit qu'elles fabriquent, comme le prouve l'expérience suivante : une Écrevisse reçoit une injection de vert de méthyle, qui se fixe électivement sur les athrocytes branchiaux, comme on peut le voir, sans léser l'animal, en soulevant la carapace ; au bout de 38 jours, j'ai constaté que le vert avait presque totalement disparu des branchies.

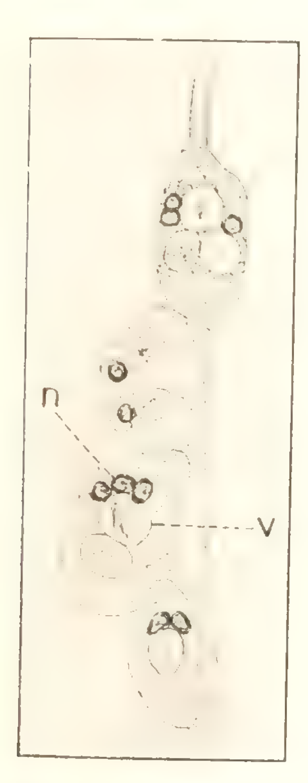


Fig. 16. — Septum d'un filament branchial d'Écrevisse, sur lequel sont fixés des athrocytes à carminate : — *n*, noyaux multiples : — *v*, vacuole excrétrice.

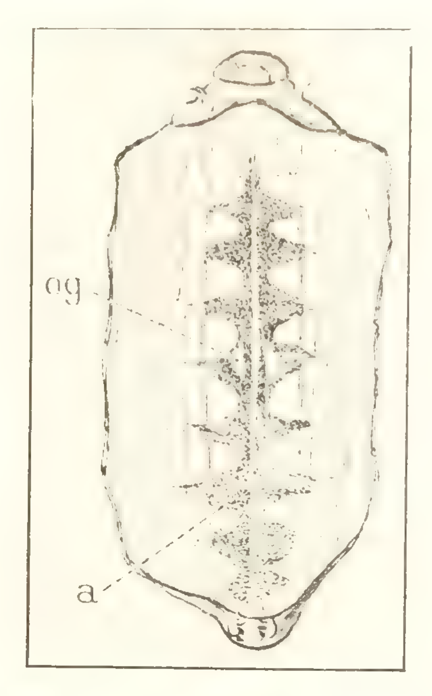


Fig. 17. — Dissection d'une chenille de *Cossus cossus* (Lépidoptère), quelques jours après une injection physiologique de carminate d'ammoniaque : — *a*, cellules péricardiales nettement colorées en rouge, fixées sur les muscles triangulaires du cœur ; — *og*, organes génitaux.

Or, il est très remarquable que la partie des reins antennaires qu'on appelle le saccule est formée de cellules qui ont exactement le même contenu que les athrocytes branchiaux. Il est donc possible que la substance excrémentitielle fabriquée par ces derniers et rejetée dans le sang, soit reprise par le saccule et ensuite expulsée au dehors ; dans l'observation rapportée plus haut, le vert de méthyle est effectivement éliminé par le saccule. Il paraît y avoir aussi décharge des athrocytes branchiaux au moment de la mue.

Cellules péricardiales des Insectes (1). — Les cellules péricardiales sont le plus souvent disposées régulièrement sur les fibres des muscles alaires du cœur, de sorte que leur ensemble dessine la forme triangulaire de ceux-ci (fig. 17). Ce sont de grandes cellules, à un ou plusieurs noyaux, renfermant des vacuoles, dont les plus grosses, occupant une position centrale, ont un contenu habituellement coloré en jaune, en brun, en vert ou en rouge ; la réaction du liquide vacuolaire est nettement acide (virage du tournesol). Ces cellules absorbent électivement le carminate d'ammoniaque, le tournesol et l'hémoglobine des injections physiologiques.

On peut penser qu'à l'état normal elles absorbent des produits complexes, qu'elles transforment en milieu acide par des diastases réductrices ; elles rejettent ensuite dans le sang les molécules clivées ; en effet, leur aspect est toujours le même, quel que soit l'âge de l'Insecte ; ce sont donc des organes de transformation, et il est bien possible que la substance qu'elles rejettent soit éliminée par les tubes de Malpighi. Cependant quand on a pratiqué une injection de carminate d'ammoniaque, on ne constate pas, même après un long temps, de décoloration sensible des cellules ; cela tient à ce que le carminate a été décomposé par la substance acide des vacuoles, et a donné du carmin pur, insoluble, qui ne peut plus être expulsé dans le sang ; on a ainsi transformé artificiellement les cellules en un rein d'accumulation.

*
* *

FORMES DE PASSAGE ENTRE LES DIVERS TYPES DE REINS NON OUVERTS

Dans l'exposé qui précède, j'ai choisi des exemples très nets de reins d'accumulation et de reins de transformation ; mais la séparation des types n'est pas toujours si tranchée : telle cellule qui, à l'état jeune, se comporte comme un athrocyte transformateur, peut néanmoins produire à son intérieur des corps insolubles qui s'y accumulent pendant un temps très long jusqu'à ce qu'elle en soit comme saturée ; il se peut alors qu'elle meure et qu'elle soit attaquée par des phagocytes qui transportent dans le conjonctif les résidus insolubles ; une cellule jeune prend alors sa place. L'athrocyte a donc passé successivement par trois états.

(1) Hollande. La cellule péricardiale des Insectes. *Arch. d'Anat. microsc.*, 1922, t. XVIII, p. 85.

Le meilleur exemple que je connaisse est celui des athrocytes conjonctifs de la Paludine (*Vivipara fasciata*) (fig. 18) ; chez les jeunes individus, ces cellules renferment un grand nombre de vacuoles à réaction acide, dans lesquelles se localise le carminate des injections physiologiques ; quelques-unes de ces vacuoles paraissent avoir un contenu plus ou moins solide, coloré généralement en jaune, brun ou verdâtre, partiellement cristallisé en aiguilles ou en tables trapézoïdes (acide hippurique ?) ; quand la vacuole est ainsi remplie du produit concrété, elle est inactive et ne peut plus absorber le carminate. A mesure que l'animal avance en âge, le nombre de ces vacuoles solidifiées augmente graduellement, de sorte que le cytoplasme, de plus en plus encombré, ne contient plus qu'un petit nombre de vacuoles actives. La cellule excrétrice dégénère alors ; elle se fragmente, et les phagocytes la font disparaître, en disséminant ses concrétions plus ou moins digérées dans tout le corps de l'animal. Chez les vieilles Paludines (ce Mollusque peut vivre de 8 à 10 années), les athrocytes conjonctifs sont presque tous bourrés de vacuoles à cristaux et de grains mélaniques, et un grand nombre d'entre eux sont visiblement inactifs et dégénérés ; en même temps, les tissus renferment énormément de phagocytes à inclusions foncées qui ne peuvent provenir que des cellules en question. La diapédèse des phagocytes à travers les minces parois branchiales existe aussi chez la Paludine, mais elle est manifestement insuffisante, puisqu'on retrouve dans les tissus une si grande quantité de phagocytes à inclusions.

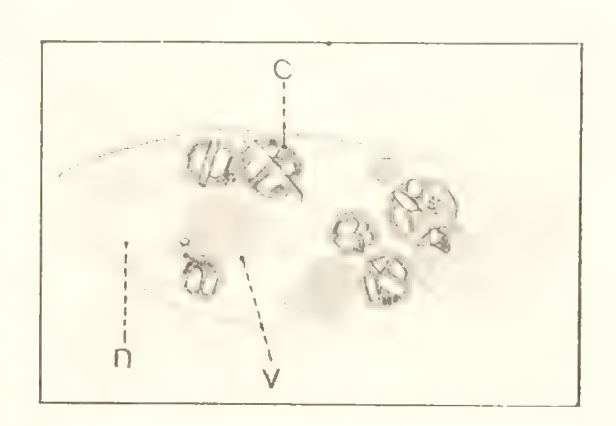


Fig. 18. — Athrocyte conjonctif d'une Paludine d'âge moyen (*Vivipara fasciata*) (Gastropode Prosobranche), 1 jour après injection physiologique de carminate d'ammoniaque : — *c*, vacuole ancienne remplie de matières solides et de cristaux ; — *n*, noyau ; — *v*, vacuole excrétrice fonctionnelle ayant capté le carminate.

*
* *

PROPRIÉTÉS SUPPLÉMENTAIRES DES ATHROCYTES

Fonction de réserve. — La propriété régulatrice des cellules excrétrices les dispose naturellement à agir comme éléments de réserve pour certains corps utiles, produits sans doute en excès à divers moments de la vie. Aussi est-il fréquent de constater dans un même élément cellulaire la double fonction de réserve et d'excrétion.

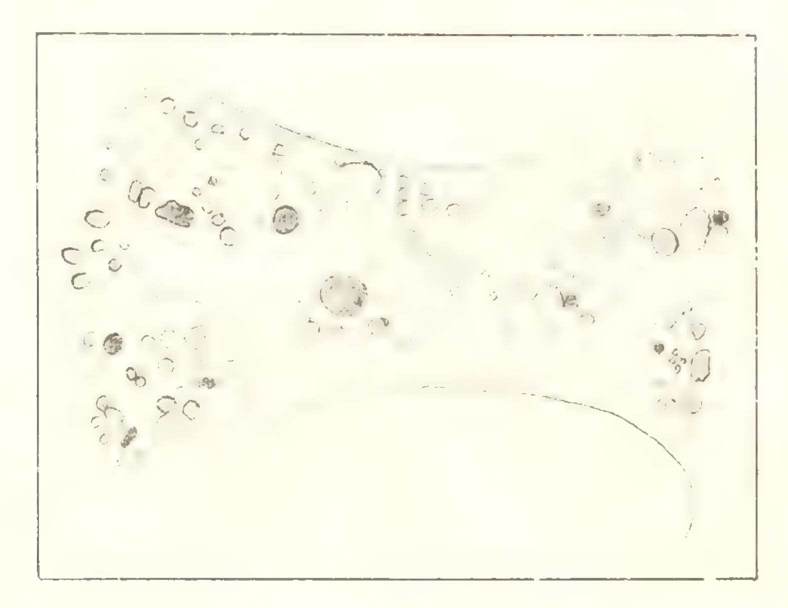


Fig. 19. — Lame péritonéale fenêtrée d'*Helix aspersa* (Pulmoné terrestre), 15 jours après injection physiologique de bleu de méthylène. La lame est couverte d'athrocytes dont les vacuoles sont diversement colorées par le bleu. Sur le vivant.

C'est tout à fait évident chez les Gastropodes Pulmonés terrestres : le tissu conjonctif est surtout constitué par de grandes cellules vésiculeuses ou cellules de Leydig (fig. 19) qu'on trouve à la surface des mésentères, dans les interstices des lobes du foie et des muscles, etc. Ce sont des athrocytes typiques, qui éliminent activement le carminate ; mais de plus, c'est à leur intérieur que s'accumule la presque totalité du glycogène mis en réserve pendant les périodes de nutrition surabondante. Les Pulmonés aquatiques présentent une division du travail : de grandes cellules vésiculeuses accumulent le glycogène, tandis que d'autres sont uniquement athrocytaires (fig. 20).

Il y a fréquemment du glycogène dans les cellules chloragogues des Oligochètes, et il peut être remplacé par de la graisse (*Branchiobdella*, *Phreoryctes*). Enfin chez nombre d'Insectes et de Diplopodes, les cellules du corps adipeux renferment en même temps graisse et urates, tandis

que la Blatte présente la division en cellules uniquement adipeuses et cellules à urates (fig. 8). Les vésicules athrocytaires d'*Ascidia mentula*, pendant une moitié de l'année, accumulent de la graisse.

Fonction phagocytaire. — Certains athrocytes sont capables, non seulement de capter les matières colorantes solubles, mais aussi de fines particules solides, telles que celles de l'encre de Chine, amenées à leur contact par le sang ou le liquide cavitaire : en raison de cette double propriété, on peut les appeler *athrophagocytes* (1).

Chez les Poissons osseux acanthoptérygiens, l'oreillette et les travées musculaires qui traversent en tous sens sa cavité, sont tapissées, non du classique endothélium, mais de cellules saillantes renfermant à l'état normal de nombreux granules incolores (fig. 21) ; après injection de carminate ou de tournesol, elles se colorent en rouge (réaction acide) ; après injection d'encre, elles se colorent en noir ; enfin, après une injection double, elles montrent à la fois leurs granules colorés en rose et des grains d'encre. Le ventricule a aussi un revêtement d'athrophagocytes, mais moins actif que celui de l'oreillette ; enfin, dans le rein il y a de nombreux athrophagocytes dont la distribution topographique varie suivant les espèces.



Fig. 20. — Tissu conjonctif de *Limnaea auricularia* (Pulmoné aquatique), après injection physiologique de carminate d'ammoniaque : — *a*, athrocyte à carminate ; — *b*, cellule de réserve à glycogène.

Les athrophagocytes sont très répandus chez les Vertébrés (2) (tissu réticulo-endothélial) ; on en connaît chez les Mammifères, où ils sont représentés par de nombreuses cellules éparses dans le conjonctif de la plupart des organes (cellules rhagiocrines de Renaut), puis par des cellules endothéliales des capillaires sanguins du foie (cellules de Kupffer), de la rate, de la moelle osseuse, des sinus des ganglions lymphatiques ; chez les Oiseaux et les Batraciens, l'endothélium des capillaires veineux du foie est constamment constitué par des athrophagocytes, de même que celui des capillaires branchiaux chez les Sélaciens et les Cyclostomes.

(1) Mot destiné à remplacer celui de *néphrophagocytes*, précédemment employé par Bruntz, moi-même et d'autres auteurs.

(2) Bruntz, Le rôle glandulaire des endothéliums des canaux lymphatiques et des capillaires sanguins rénaux chez les larves des Batraciens Anoures. *Arch. Zool. exp.*, 4e série, 7, 1907, Notes et Revue, p. cxi ; Cuénot et Mercier, Études sur le cancer des Souris : Sur l'histophysiologie de certaines cellules du stroma conjonctif de la tumeur B. *C. R. Acad. Sc.*, 1908, t. CXLVII, p. 1340 ; E. B. et M. M. Hoskins, The

Les chloragogues qui revêtent l'intestin du Phascolosome (Sipunculien) présentent aussi la double propriété (1) : une injection cœlomique soit d'encre de Chine, soit de carminate, les colore avec la même intensité en noir ou en rouge. Enfin des cellules conjonctives ou juxta-cardiaques des Crustacés (notamment Phyllopodes, *Nebalia*, Isopodes, etc.) ont encore cette double faculté d'absorption.

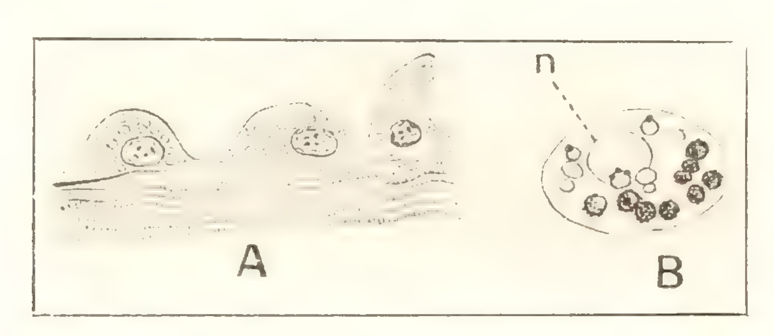


Fig. 21. — A, bride musculaire dans l'oreillette de *Gobius niger* (Poisson acanthoptérygien), recouverte d'athrophagocytes : les granules qui les remplissent captent le carminate d'ammoniaque. — B, athrophagocyte de l'oreillette, *Hippocampus guttulatus* (Poisson acanthoptérygien), 11 jours après injection cœlomique d'encre de Chine ; les fins grains de l'encre sont groupés autour des granules de la cellule : *n*, noyau. Sur le vivant.

Certaines néphridies à pavillon ouvert dans le cœlome (Phascolosome, Arénicole, Lombric), ainsi que les néphrons de Batraciens pourvus de néphrostomes, montrent dans une région déterminée de leur tube une absorption très nette des fines particules de l'encre ; celle-ci a passé par le pavillon vibratile et a été captée par la surface libre des cellules néphridiennes. De même, chez les Vertébrés, les colloïdes très disperses qui franchissent le filtre glomérulaire des reins sont absorbés par le pôle apical des cellules des tubes contournés et s'accumulent dans le cytoplasme sous forme de granules, que les cellules gardent pendant un temps très long. Ce phénomène ne se produit pas dans les néphrons sans néphrostomes ni glomérules (Lophobranches) (2).

reactions of Selachii to injections of various non-toxic solutions and suspensions (including vital dyes), and to excretory toxins. *Journ. exp. Zool.*, 1918, t. XXVII, p. 101 ; P. Remy. Sur l'excrétion et la phagocytose chez la larve Ammocète de la Lamproie *Petromyzon planeri* Bloch. *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. LXXXVI, p. 595 ; L. Spillmann et Bruntz. Les néphrophagocytes des Mammifères. *C. R. Assoc. des Anat.*, 11° réun., Nancy, 1909, p. 14.

(1) Cuénot. Excrétion et phagocytose chez les Sipunculiens. *C. R. Soc. Biol.*, 1913, t. LXXIV, p. 159.

(2) Bibliographie dans Lison, Études histophysiologiques sur le tube de Malpighi des Insectes. *Arch. Biol.*, 1937, t. XLVIII, p. 489.

PHYSIOLOGIE DES REINS

Par F. RATHERY,
Membre de l'Académie de Médecine.
Professeur de Clinique thérapeutique médicale à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de la Pitié.

PREMIÈRE PARTIE

STRUCTURE DES REINS
MODIFICATIONS HISTO-PHYSIOLOGIQUES

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Les reins, au nombre de deux, sont des organes glandulaires situés dans la région postérieure de l'abdomen.

Le rein droit est ordinairement situé un peu plus bas que le gauche.

Le poids moyen du rein est de 140 grammes chez l'homme, 125 grammes chez la femme ; il est du reste à peu près proportionnel au poids du corps (Ambard).

Si on pratique une section longitudinale du rein passant exactement par le hile, on constate qu'il est constitué par deux substances d'aspect bien différent : l'une centrale, médullaire ; l'autre périphérique, corticale.

Substance médullaire. — La substance médullaire comprend :

a) Les *pyramides de Malpighi* se terminant par la *papille* faisant saillie dans le bassinet. Ces pyramides sont constituées surtout par les tubes collecteurs ou de Bellini ; elles sont formées d'une région centrale ou papillaire pâle et d'une région périphérique plus foncée, rouge, présentant à l'œil nu une série de rayons alternativement pâles (tubes de Bellini) et foncés (vaisseaux droits) ;

b) Les *colonnes de Bertin*, entre les pyramides.

Substance corticale. — Elle présente à étudier :

a) Les *irradiations des tubes de Bellini* formant les pyramides de Ferrein ;

b) Le *labyrinthe*, formé par les corpuscules de Malpighi et les tubes contournés. On peut voir, sur une coupe du rein examinée à jour frisant, les corpuscules sous forme de petits grains de sable fin et brillant.

Cette substance corticale est de consistance moins ferme, plus jaune rougeâtre que les pyramides ; il existe une région légèrement distante

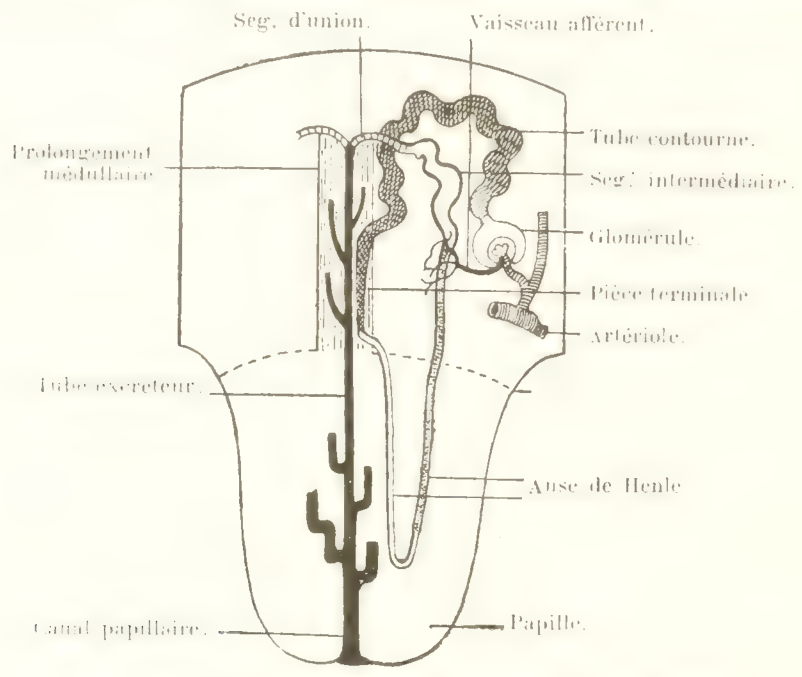


Fig. 1. — Schéma du tube urinaire (d'après Disse).

de la périphérie à l'union à peu près des deux tiers internes et du tiers externe, où semblent se localiser de préférence, dans certains cas, les modifications pathologiques.

Capsule. — La capsule enveloppe le rein et vient adhérer à la paroi du bassinet au niveau du hile. Normalement, le rein se laisse décortiquer facilement.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE

NÉPHRIDITE DANS LA SÉRIE ANIMALE

Les cellules spécialisées dans le travail qui consiste à extraire de l'organisme et à éliminer au dehors des substances dites extractives de l'urine : urée, acide urique, créatinine, sels minéraux en excès, etc., sont les *néphrocytes* : les néphrocytes agencés en formations tubuleuses sont

les *néphridies* ou tubes urinaires. Les néphridies sont, chez les animaux inférieurs dont le corps est métamérisé, isolées les unes des autres et disposées chacune dans un segment du corps. Chez les vertébrés supérieurs elles forment des organes compacts ; ce sont les néphros ou reins. Bouin en a donné une étude d'ensemble (1).

I. ***La néphridie chez les invertébrés.*** — Les néphridies figurent des organes très simples (protonéphridies, métanéphridies) dont le type est fourni par la métanéphridie du Polygordius (ver marin). Chaque métamère comprend deux néphridies, chacune de celles-ci prend naissance dans le cœlome par une ouverture en forme d'entonnoir (néphrostome) recouverte d'un épithélium cilié qui se continue avec le cœlothèle : les cils sont animés de mouvements dirigés de dedans en dehors. Le néphrostome a la forme d'un canal coudé à angle droit et débouche à l'extérieur par un orifice ou néphropore. Ce tube est revêtu de cellules ou néphrocytes.

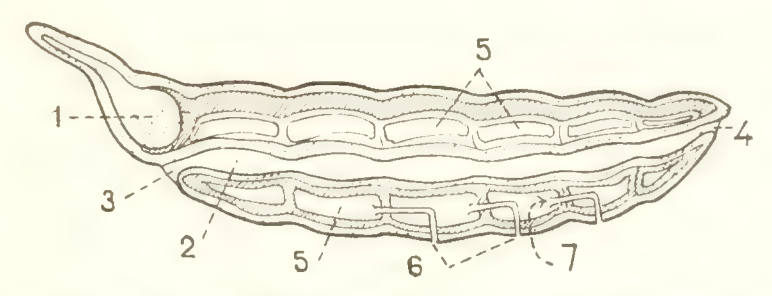


Fig. 2. — Coupe longitudinale schématique de Polygordius, d'après Jeffery Parker et P. Bouin (simplifiée).

1, cerveau ; — 2, intestin ; — 3, bouche ; — 4, anus ; — 5, cœlome ; — 6, néphridies ; 7, entonnoir cilié.

Chez les vers supérieurs, après l'entonnoir cilié le canal se pelotonne dans le métamère en formant trois boucles ; la première partie du canal, celle qui forme les deux premières boucles, est seule sécrétrice, la troisième s'élargit (vessie) et s'ouvre à l'extérieur par un néphropore.

Cette structure se complique chez les mollusques, crustacés, mais présente toujours la même disposition fondamentale : la néphridie établit une communication entre le milieu intérieur et le milieu extérieur ; le liquide cœlomien ne possède probablement pas la même composition chimique que le plasma intestinal dont il provient.

Quant aux néphrocytes de la paroi des tubes, ils présentent des sphérules liquides, des grains solides, des concrétions d'acide urique et de guanine (escargot), véritables sphérules urinaires (Schoppe) qui se dissolvent dans le liquide venant du cœlome qui traverse le tube ; souvent du reste la substance excrétée n'est pas à l'état figuré mais sous forme dissoute. Kowalewsky, Cuenot injectant des matières colorées et pul-

(1) *Arch. mal.*, reins et organes génito-urinaires, 15 janvier 1923.

vérulentes dans la cavité générale montrent que ces grains sont absorbés par les néphrocytes, puis rejetés dans la lumière du canal et entraînés par le courant liquide.

II. ***La néphridie chez les vertébrés.*** — La néphridie perd peu à peu ses rapports avec le cœlome et acquiert des connexions de plus en plus étroites avec les capillaires sanguins (glomérule de Malpighi).

Ces transformations s'opèrent dans trois organes rénaux qui apparaissent successivement dans la phylogenèse : *pronéphros, mésonéphros, métanéphros.*

1° Pronéphros. — La néphridie s'ouvre dans le cœlome par un entonnoir cilié, se pelotonne, puis débouche à l'extérieur dans un canal longeant la paroi du corps : le canal de Wolff. Cette néphridie présente des connexions plus ou moins intimes avec le glomérule vasculaire ; on voit apparaître ce dernier sous forme de bouquet vasculaire faisant hernie dans la cavité cœlomienne : le glomérule artériel serait chargé d'extraire du sang pour les faire pénétrer dans le cœlome, les matériaux aqueux (mais ceci n'est qu'une hypothèse). Le canalicule urinaire lui-même est entouré de capillaires sanguins venant exclusivement de la veine porte rénale.

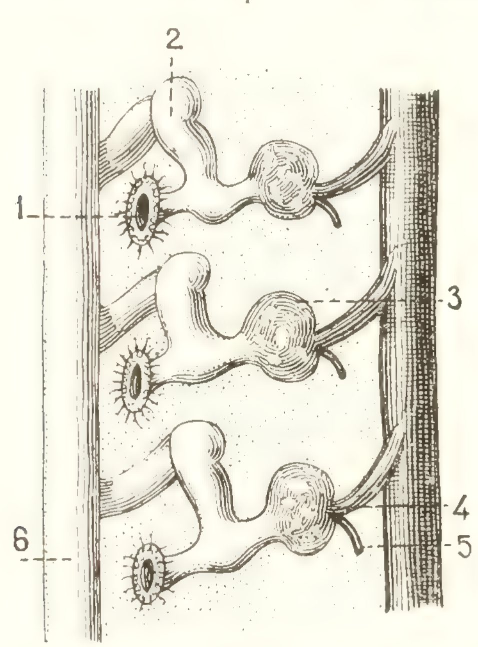


Fig. 3. — Glomérules en connexion avec la néphridie (*in* art. Bouin, d'après H. K. Corning.

1, néphrostome ; — 2, néphridie ; — 3, glomérule ; — 4, artériole afférente ; — 5, artériole efférente ; — 6, canal de Wolff ; — 7, canal néphrostomal.

On voit peu à peu dans la série animale cette connexion entre le glomérule et le tube urinaire devenir plus intime : W. Félix et A. Bühler chez certains cyclostomes et téléostéens, montrent le glomérule quitter sa position intracœlomique, prendre contact avec la néphridie, refoulant la paroi du canal dont les cellules s'aplatissent et le coiffent étroitement ; il se forme une véritable chambre pronéphrotique.

Cette néphridie pronéphrotique subsiste chez certains téléostéens et les sélaciens, elle disparaît et s'atrophie chez la plupart des animaux et fait place à la néphridie mésonéphrotique.

2° Mésonéphros. — Le néphrostome disparaît ou ne persiste chez certains animaux qu'à l'état d'ébauche (batraciens, certains sélaciens), le tube urinifère ne communique plus directement avec le cœlome, le

glomérule coiffe le tube urinifère, chaque corpuscule de Malpighi correspond à un tube néphridien le plus souvent ; parfois un grand nombre de glomérules sont condensés en un vaste « *glomus* » entouré d'une capsule unique mais cloisonnée en autant de compartiments qu'il y a de néphridies venant y prendre naissance.

Le glomérule est vascularisé par l'artère rénale, les tubes urinaires par le système porte. Au début, la circulation vasculaire du mésonéphros est purement veineuse, il existe un système porte veineux et cette circulation veineuse demeure toujours prépondérante (Hyrtl, Jourdain, Audigé), elle reste telle chez les Lophobranches (Huot, Verne) ; mais en général, à l'époque de la maturité sexuelle survient l'infiltration artérielle de la glande qui est suivie de l'apparition des glomérules de Malpighi (1). La cavité glomérulaire est ici l'homologue du cœlome.

Le tube urinaire se complique, il comprend le tube contourné tapissé des néphrocytes munis d'une bordure en brosse, le segment grêle court et rectiligne revêtu d'un épithélium aplati, un deuxième tube contourné fait de néphrocytes à bâtonnets différents des premiers par l'absence de bordure en brosse ; enfin un canal excréteur (Gaup, Policard : batraciens). Le corpuscule de Malpighi, le segment grêle, le deuxième segment à bâtonnets sans brosse sont irrigués par l'artère rénale, le néphrocyte à bordure striée par la veine porte rénale pénétrant dans le rein par son côté externe.

3° Métanéphros. — Le métanéphros à aucun moment n'entre en connexion avec le cœlome ; une masse de tissu métanéphrogène envahit peu à peu le mésenchyme rétro-wolfien. Les cellules se groupent en cordons dont une extrémité coiffe le bouquet capillaire issu d'une branche de l'artère rénale (corpuscule de Malpighi) et dont l'autre s'ouvre dans un tube collecteur issu de l'uretère. La région moyenne du tube se coude, s'étire en une anse allongée (anse de Henle). A la suite de celle-ci est le segment à bâtonnets sans brosse. La veine porte disparaît ; c'est l'artère efférente du glomérule qui se résout en un riche lacis veineux autour des tubes.

Présence de l'anse grêle et *disparition de la veine porte*, constituent les deux caractères différentiels essentiels du métanéphros.

En résumé, « la néphridie est essentiellement un assemblage de cellules rénales (ou néphrocytes) perforées par une lumière intracytoplasmique ou disposées autour d'une lumière centrale et agencées de façon à constituer un tube plus ou moins pelotonné. Ces tubes présentent avec le milieu intérieur des rapports importants. La circulation péritubulaire est essentiellement lacunaire chez les Inférieurs, capillaire, veineuse ou artérielle chez les êtres où la circulation est complètement canalisée dans les vaisseaux sanguins. Cette circulation met en rapport le pôle basal

(1) Audigé, *Th. Sc. nat.*, Paris, 1910. — *Arch. zool. exp. et gén.*, 1910, t. IV.

des néphrocytes avec le sang chargé des matières de déchet... Le fait qui domine l'histoire évolutive de la néphridie est sa connexion primitive avec la cavité cœlomique, puis la substitution progressive à cette cavité, du glomérule malpighien avec sa séreuse périglomérulaire » (Bouin).

Bouin insiste sur ce fait que dans la série animale, la néphridie a toujours la même structure fondamentale : deux segments tubulaires dont l'un muni d'une brosse, séparés par un tube grêle. Cette fixité de structure doit pour lui avoir une haute situation fonctionnelle. Si nous ignorons encore les particularités de fonctionnement de ces trois segments, nous devons admettre de par l'étude embryologique que la néphridie doit remplir des fonctions réellement sécrétrices ; quant au glomérule avec la cavité glomérulaire qui devrait être rattachée à la cavité cœlomique, il n'aurait qu'un rôle d'élimination aqueuse. Ce rôle même, nous verrons que certains auteurs sont assez enclins à le lui enlever.

Si nous partageons pleinement les conclusions de Bouin sur le rôle sécrétoire de la néphridie, nous avouons ne pas trouver les arguments qu'ils donnent concernant le rôle de la cavité glomérulaire et du glomérule en ce qui concerne la sécrétion aqueuse, comme à l'abri de toute critique. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

ÉTUDE CHEZ LES VERTÉBRÉS DES DIVERSES PARTIES CONSTITUANTES DU REIN

Martin Heidenhain (*Synthetische Morphologie der Niere der Merschen*, 1937, Leiden-Brill.) fait une longue étude de l'évolution phylogénétique et ontogénétique du rein. Il conclut que l'épithélium joue un rôle prépondérant comme agent actif à la fois au point de vue « Tektonik » et au point de vue « Dynamik » ; il le considère comme un organe creux dont l'ordonnance (tektonik) n'a rien à voir avec sa fonction de travail ; elle serait simplement l'expression de conditions physio-évolutives.

Le rein est divisible en *lobes* correspondant à des pyramides de Malpighi (cône de substance médullaire) ; il n'existe qu'un seul lobe pour les reins des petits mammifères. Chaque lobe est divisible en *lobules* (400 à 500 environ pour le rein humain). Chacun de ces lobules a comme centre la *pyramide de Ferrein*. Celle-ci est constituée par des canaux excréteurs et présente à sa périphérie des tubes contournés.

Entre les lobules, les limites sont discontinues et indiquées par les

artères interlobulaires qui cheminent entre les lobules émettant chacune des artérioles transversales qui vont aux glomérules d'au moins trois lobules.

A chaque tube collecteur formant la pyramide de Ferrein, aboutissent un certain nombre de tubes dépendant d'un glomérule (trajet glomérulo-radial de Renaut) comprenant le corpuscule de Malpighi, le segment à bordure strié, l'anse de Henle et le segment intermédiaire.

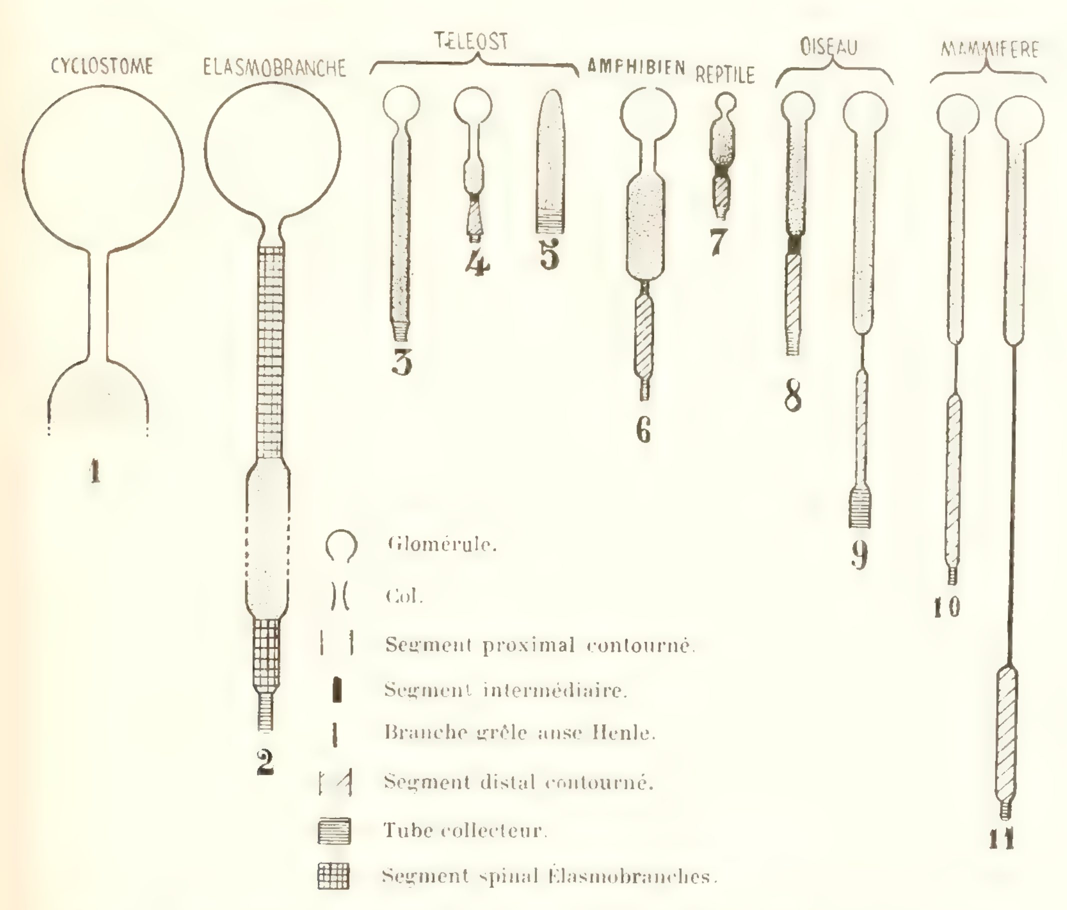


Fig. 4. — Représentation schématique du néphron des différents vertébrés.

(Article de E. K. Marshall dans *The Kidney in health and disease* de Hilding Berglund et Grace Medes).

Chacun de ces systèmes glomérulo-radiaux constitue ce que Renaut a dénommé le *lobulin rénal*, ce qu'on dénomme plus justement actuellement *néphron*.

Dans chaque lobule rénal il y a autant de lobulins qu'il y a de tubes excréteurs ; dans chaque lobe rénal il y a autant de lobules qu'il y a de pyramides excrétrices.

Le lobe rénal est individualisé par la pyramide de Malpighi ; le lobule rénal, par la pyramide de Ferrein ; le lobulin, par le tube excréteur.

Nous distinguerons :
a) Le système glandulaire proprement dit ;
b) Le système vasculo-conjonctif.

Nous ne nous occuperons dans ce chapitre que de la structure du néphron des mammifères. Nous ne traiterons des variétés de structure dans la série animale qu'autant que celle-ci pourra intéresser l'étude de la sécrétion urinaire. Le néphron constituerait la première partie du tube urinaire ; la partie sécrétante le reste du lobule formant la partie excrétrice.

A. — SYSTÈME GLANDULAIRE PROPREMENT DIT

La glande rénale est formée d'une série de segments de structure très différente : on a isolé un peu artificiellement ces divers segments les uns des autres, *bien qu'on ne puisse, chez les reins des mammifères, dérouler le tube en ses diverses parties constituantes*. Cependant, par la méthode de macération préconisée par Schweigger-Seidel on arrive à isoler les tubes sur une plus ou moins grande partie de leur longueur.

Malpighi (1687) (1) décrivait dans le rein, en dehors des vaisseaux et des nerfs, des organes spéciaux qu'il dénomma glandes ou glandules et qu'on connaît actuellement sous le nom de corpuscules de Malpighi. Ces corps sont en rapport d'une part avec des conduits rectilignes sillonnant la substance médullaire : tubes de Bellini (1662) ou canaux excréteurs, d'autre part avec les vaisseaux.

Ruysch (1720) (2) injectant les corpuscules, en détermina la rupture et fit pénétrer la substance colorante dans les tubes de Bellini qu'il considéra comme des vaisseaux.

Ferrein, en 1749 (3), décrivait les canalicules contournés de l'écorce. Huschke, Johannes Muller et Bowmann (1842) (4) montrèrent que les idées de Malpighi répondaient à la réalité des faits en ce qui concerne l'absence de continuité entre le corpuscule et les tubes urinaires : Bowmann établit que l'extrémité du tube contourné ne fait qu'envelopper le glomérule à la façon d'une capsule.

Henle, en 1862 (5), découvrit l'existence de canalicules en anse et estima qu'il existait deux systèmes indépendants, les tubes droits de Bellini se terminant dans la substance corticale où ils s'anastomosent en

(1) *De Renibus Oper. Omnia*, t. II, pp. 278-289.
(2) *Thesaurus anatomicus primus*, p. 21.
(3) *Mém. Acad. Sc.*, Paris, 1749, p. 185.
(4) *Philosoph. Transactions*, t. I.
(5) *Abhandl. d. K., Gesell. d. Wissench. zu Gottingen*, 1862, t. X.

un court réseau et les canalicules contournés naissant au niveau du glomérule et se terminant dans la substance médullaire où ils s'anastomosent en anses.

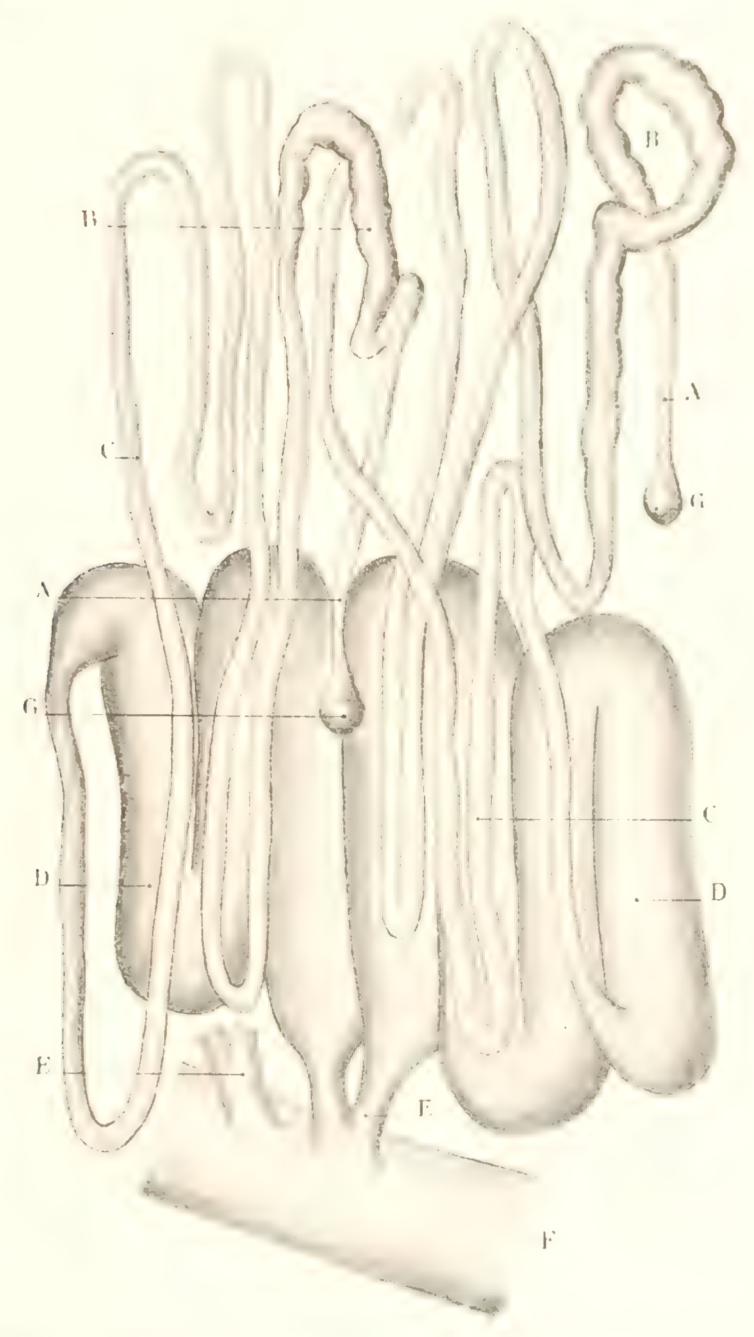


Fig. 5. — Segments successifs du tube urinaire de la couleuvre mâle (d'après GAMPERT). A, collet ; — B, segment à bordure striée ; — C, segment grêle cilié ; — D, segment intermédiaire très volumineux chez le mâle ; — E, segment excréteur ; — F, uretère.

Cette opinion erronée de Henle fut détruite par les travaux de Roth, Stendener, Herz et surtout Schweigger-Seidel (1) (1865), qui montrèrent l'existence d'un seul système continu.

(1) *Die Niere der Menschen und der Saugethieren in ihrem Bau-Halle*, 1865.

On dissocie en général l'anse de Henle : *la partie mince* forme la boucle de Henle; la partie large se continue avec le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel.

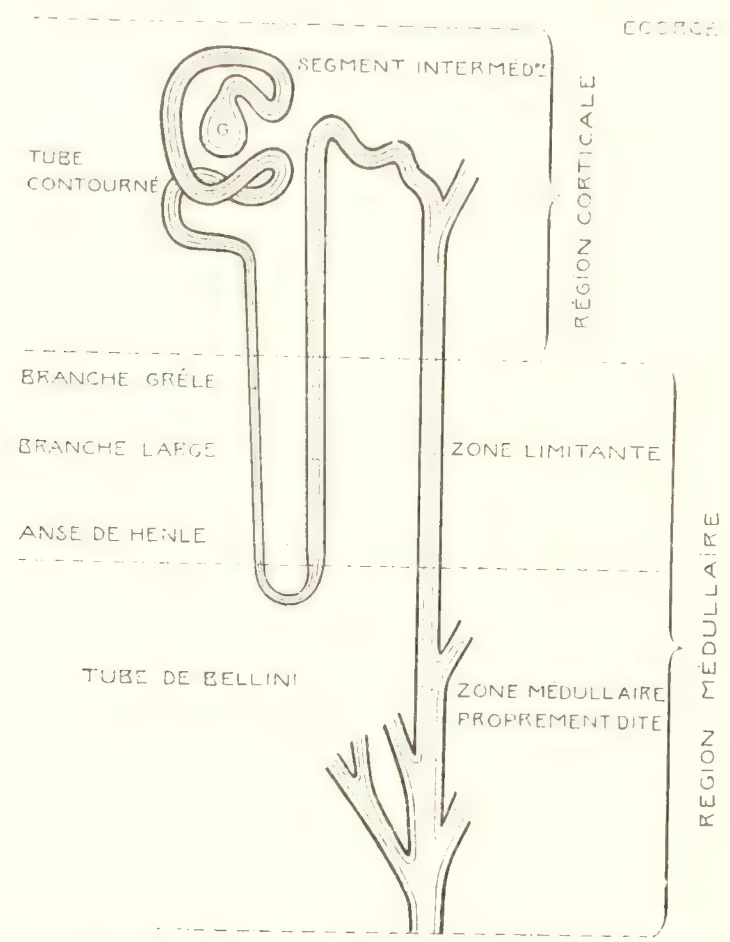


Fig. 6. — Schéma montrant les différentes parties du tube urinifère et leur situation dans l'épaisseur du parenchyme rénal.

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Les études cytologiques modernes ont montré des différences essentielles dans la constitution de ces segments et certains histologistes ont voulu créer une terminologie nouvelle. Nous croyons qu'il est préférable de conserver la nomenclature ancienne, d'autant plus qu'elle s'adapte assez bien aux découvertes cytologiques récentes ; il suffit de faire remarquer que cette division est quelque peu schématique et qu'elle constitue un procédé graphique commode de figurer le tube urinifère.

Le schéma est le suivant :

Le *corpuscule de Malpighi*, appendu à un double rameau artériel, présente, à son pôle opposé, une portion rétrécie ou *col* à laquelle fait suite un segment très important, le *tube contourné*. Celui-ci se continue

par l'*anse de Henle*, formée d'une branche ascendante, d'une branche descendante et d'une boucle intermédiaire. Puis vient le *segment intermédiaire* de Schweigger-Seidel, auquel fait suite la série des *tubes collecteurs* (fig. 6 et 7).

Nous étudierons successivement :

1° Le corpuscule de Malpighi ;
2° Le tube contourné ;
3° L'anse de Henle ;
4° Le segment intermédiaire ;
5° Les tubes collecteurs.

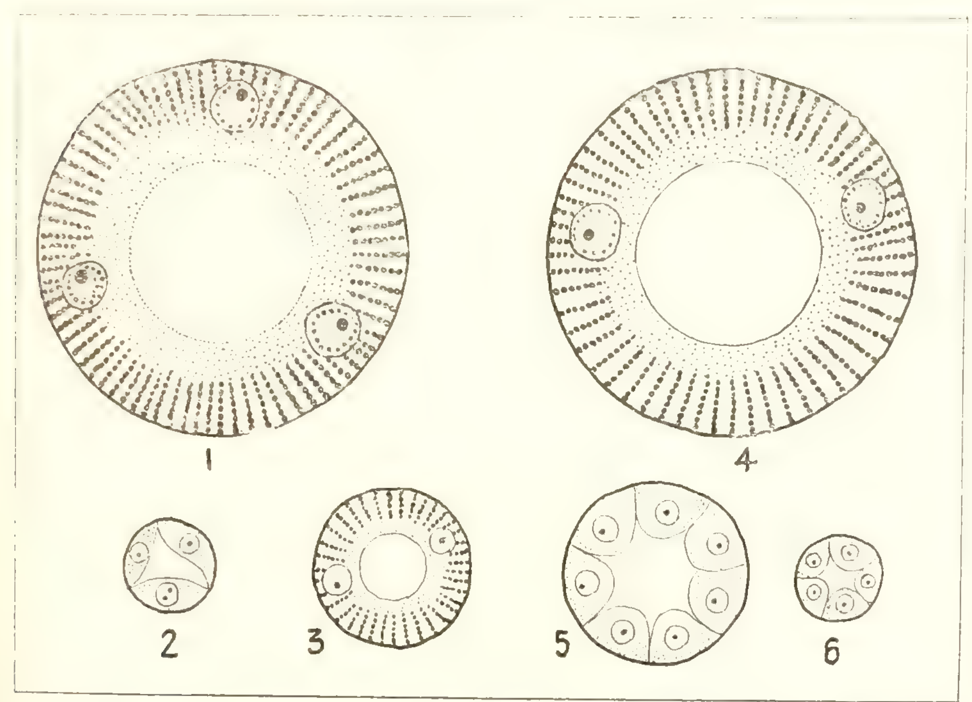


Fig. 7. — Schéma de la structure des différents segments du tube urinifère. 1. tube contourné ; — 2. branche grêle de Henle ; — 3. branche ascendante de Henle ; — 4. segment intermédiaire ; — 5. tube droit ou collecteur ; — 6. tube droit ou collecteur.

On distingue souvent le tube contourné, l'anse de Henle et le segment intermédiaire sous le nom de *système sécréteur*, et les tubes collecteurs sous celui de *système excréteur*.

On a cherché à déterminer le nombre de chacun des systèmes complets. Voici les chiffres qui ont été obtenus :

Homme.	4.500.000	Traut
	2.000.000	Schweigger-Seidel
Chien.	300.000	Peter
Porc.	500.000	Huschke Schweigger Seidel
Chat.	160.000	Miller et Carlton
Lapin	176.000	Nelson

Ces chiffres sont loin d'avoir une valeur absolue ; Sappey donne comme chiffre chez l'homme 560.000 et Peter chez le chat 1.024. On voit les différences considérables suivant les auteurs.

CORPUSCULE DE MALPIGHI

Le corpuscule de Malpighi (fig. 8) est appendu aux artères interlobulaires. Il présente à étudier un pôle vasculaire, un réseau admirable ou glomérule, une capsule et un pôle tubulaire.

Les glomérules sont *artériels* ou ne sont pas (Audigé, Verne).

a) Au niveau du *pôle vasculaire*, on trouve une *artère afférente* formée par un endothélium continu doublé d'une couche hélicine continue de fibres musculaires lisses sur une seule rangée et *une artère efférente* revêtue par un endothélium continu, et une couche musculaire courte, véritable anneau autour du vaisseau, juste à son point d'émergence de la capsule glomérulaire. Au delà, l'artériole reprend la constitution histologique capillaire.

Richards pense qu'il doit exister une structure sphinctériforme allongée des capillaires glomérulaires de l'artériole afférente et explique ainsi l'alternance fonctionnelle des divers pelotons glomérulaires.

Okkels admet une modification générale morphologique du pôle vasculaire glomérulaire rénal de la grenouille en vue d'une fonction contractile.

Goorgmaghtigh, dans le rein de l'homme et du chat, décrit dans le segment artériel afférent juxta-glomérulaire des myofibrilles.

b) Le *réseau admirable ou glomérule*, compris entre ces deux vaisseaux artériels, se présente sous la forme d'anses dessinant des arcades superposées plus ou moins sinueuses (Renaut). Tous les capillaires d'un même glomérule communiquent entre eux. Ils ont une structure embryonnaire (Renaut et Hortolès) et il n'y a aucun dessin endothélial sur leur paroi ; ils sont exclusivement formés par une lame de protoplasma granuleux dans laquelle sont semés des noyaux. Dans les intervalles des capillaires, on trouve un certain nombre de cellules du tissu conjonctif issu des artérioles afférente et efférente. Ces cellules se présentent sous la forme de noyaux plats très minces, logés dans les coudes des anses ; *ils ne répondent nullement à un endothélium continu*. La surface du glomérule ne montre donc aucun dessin endothélial.

c) La *capsule de Bowmann* limite les corpuscules de Malpighi ; elle est perforée à l'un de ses pôles par les vaisseaux, ouverte au pôle opposé (col du corpuscule) pour se continuer avec le tube contourné. Elle est formée par :

Une *membrane vitrée* sans structure, qui constituera plus loin la membrane propre du tube contourné. Elle fait corps avec le parenchyme rénal dont elle est séparée par une rangée de cellules conjonctives (Renaut). C'est de cette formation conjonctive péricapsulaire que proviennent, dans les inflammations chroniques du rein, les lamelles multiples dont paraît alors formée la capsule.

Un *épithélium endothéliforme*, qui *ne se réfléchit pas sur la surface du glomérule* et qui résulte de la transformation de l'épithélium du col du corpuscule.

L'état de l'épithélium endothéliforme sur les anses glomérulaires a fait l'objet d'un certain nombre de travaux. Zimmermann pense que le feuillet externe capsulaire se recourbe et revêt les anses capillaires. Voltera admet l'existence d'un endothélium continu reposant sur une basale formée de fines fibrilles argentophiles sur laquelle sont des péricytes. Randerath décrit ce revêtement sous le nom de glomérulothélium ; le feuillet externe est pariétal et épithélial, le feuillet interne est viscéral et mésenchymateux. Borst décrit également un revêtement épithélial continu sur les anses vasculaires. Bargmann s'élève contre une semblable description : pour lui, le feuillet externe est formé par un épithélium aplati et continu, le feuillet interne est discontinu, formé de cellules rameuses : péricytes. Von Mœllendorff, chez la grenouille, admet à la surface du glomérule, une couche discontinue de cellules (péricytes) ; *il ne s'agit donc pas d'un véritable feuillet viscéral*. Pour lui, contrairement à Zimmermann, il n'existerait pas de tissu conjonctif à l'intérieur du glomérule humain, dont les anses seraient parfaitement libres les unes par rapport aux autres. Marinesco et Bratianu décrivent des histiocytes lipophagiques dans le glomérule. Li Koue-Tchang, puis Marshall et Smith, ont été les premiers à décrire chez le poulet un tissu dense, le corpuscule étant très pauvrement vascularisé. Chez l'opossum, il existe pour Mc. Nider des glomérules atypiques avec une capsule de Bowmann revêtue par un épithélium constitué par de hautes cellules cylindriques.

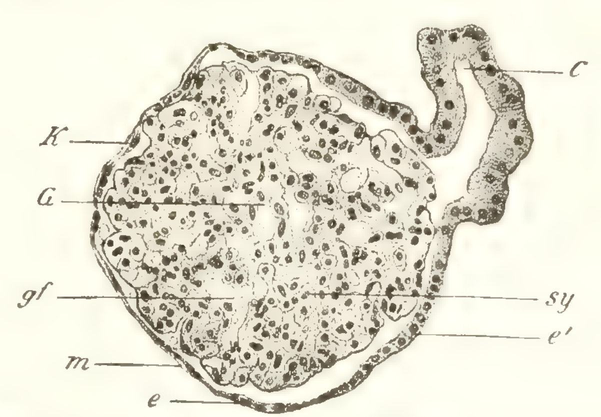


Fig. 8. — Corpuscule de Malpighi : abouchement du segment contourné dans la capsule (d'après Kolliker).

C, segment contourné ; — G, peloton vasculaire ; — K, capsule ; — *e*, épithélium de la capsule ; — *é*, épithélium de transition avec le segment contourné ; — *m*, membrane propre de la capsule ; — *gf*, anses vasculaires ; — *sy*., noyau du syncytium.

La cavité de la capsule se dessine normalement sous la forme semi-lunaire et paraît vide.

d) Le *pôle tubulaire* ou *col* du corpuscule de Malpighi présente à différencier :

Une *portion rétrécie* ou col proprement dit, et une portion *droite* qui, après un court trajet, se continue à plein canal avec le tube contourné. Dans cette portion droite, la lumière est circulaire, bordée par un rang de cellules prismatiques montrant dans leur zone infra-nucléaire la striation de Heidenhain.

L'abouchement du segment contourné dans la capsule de Bowmann est loin de se faire toujours par une portion rétrécie ; souvent, chez les mammifères et particulièrement chez l'homme, cet abouchement est constitué par un évasement progressif du tube, et on voit ainsi les bordures en brosse se continuer insensiblement avec l'endothélium de la capsule.

Chez le même sujet, les glomérules peuvent être de tailles moyennes. Il semble exister des glomérules volumineux et de petits glomérules (Defrise et Barelli, Masurowski). Defrise et Barelli ont mesuré la taille de ces glomérules : surfaces exprimées en μ^2 :

$$72.962 \pm 1.911$$
$$54.874 \pm 1.096$$
$$36.722 \pm 2.440$$

Les premiers existent au niveau des voûtes vasculaires accolées aux veinules. Chez l'homme cette différence entre le glomérule périphérique et le glomérule central est décrite seulement pendant la croissance, entre la naissance et 23 ans, âge auquel les diamètres des glomérules centraux et périphériques seraient identiques. Hertsog a insisté sur les gros glomérules de l'époque embryonnaire. Ces divers aspects dans l'état des glomérules n'indiquent pas nécessairement des variations d'ordre physiologique.

J. M. Haymann et Isaac Starr (1) en utilisant l'injection de vert B de Janus ont recherché le nombre de glomérules ouverts à la circulation dans un temps donné. La moyenne était de 42 à 56 o/o ; en provoquant de la vaso-dilatation rénale (caféine) ou de la vaso-constriction (adrénaline) ils augmentent ou diminuent le nombre des glomérules ouverts à la sécrétion. Ils ont pu arriver à faire varier de 5 à 100 o/o l'ensemble des glomérules.

Tous les glomérules ne fonctionnent donc pas toujours en même temps (Richards et Smidt, Khanolkar). Nous verrons qu'en ce qui concerne les tubes urinifères, il existe de semblables alternances fonctionnelles.

Variations fonctionnelles. — Retterer admet l'existence de modifications structurales portant sur le glomérule ; Lamy, Mayer et Rathery (2), n'ont, par contre, jamais pu mettre en évidence une différence histologique quelconque entre les glomérules du rein en état de sécrétion normale et ceux du rein en état d'hypersécrétion.

Les partisans de la théorie filtrante du glomérule avec réabsorption tubulaire décrivent des *alternances fonctionnelles* dans l'état des glomérules, et notamment des variations de volume dont ils auraient pu noter l'existence au niveau d'un même glomérule.

(1) *J. of exp. méd.*, novembre 1925.
(2) *Soc. biol.*, 18 juillet 1908.

TUBE CONTOURNÉ

Le tube contourné du rein est par excellence l'élément noble de l'organe. C'est sur cette portion que se sont portés les principaux efforts des cytologistes ; sa description mérite donc d'être faite minutieusement.

Étant la partie la plus délicate de l'épithélium rénal, le tube contourné en est également la plus difficile à fixer ; il s'altère très rapidement après la mort (Castaigne et Rathery (1) ; Policard et Garnier) (2) ; il est facile de suivre les différentes modifications que font subir à sa structure les divers processus d'autolyse cadavérique (Rathery) (3). Certaines de ses parties constituantes, telle la bordure en brosse, demandent des procédés de fixation spéciaux et une technique minutieuse ; on s'explique ainsi comment de nombreux auteurs, ne tenant compte ni des altérations de fixation, ni des processus de cadavérisation, ont décrit avec un grand luxe de détails toute une série d'altérations anatomo-pathologiques qui, en réalité, n'existent pas (Rathery) (fig. 10, 11, 12). Une étude anatomo-pathologique de la cellule rénale portant sur des pièces d'autopsie ou insuffisamment fixées est *illusoire* au moins en ce qui concerne les altérations fines de la cellule ; ce sont cependant les plus importantes dans l'interprétation de la physiologie pathologique de la plupart des grands syndromes rénaux.



Fig. 9. — Tube contourné de rein normal de lapin.

En collaboration avec Ivan Bertrand et M. G. Hadzigeorgiou, Justin Besançon a utilisé un procédé spécial : la micrographie en infra-rouge comportant d'une part l'utilisation des rayons peu réfrangibles et l'emploi, comme colorants histologiques, de sensibilisateurs photographiques. Cette technique confirme les données antérieurement acquises et permet assez aisément l'étude de l'appareil granuleux et de l'appareil de Golgi.

1° **Description des éléments constitutifs du tube contourné.** — Le tube contourné aurait, pour Sappey, chez l'homme adulte, une douzaine de millimètres de longueur ; ces mesures sont, en réalité, très approximatives.

On distingue à ce tube contourné deux portions : l'une, initiale, à

(1) *Soc. biol.*, 17 mars 1902 ; *Arch. Méd. exp.*, septembre 1902.
(2) Policard et Garnier, *Soc. biol.*, décembre 1905.
(3) *Thèse Paris*, 1905.

circonvolutions multiples au voisinage du glomérule présente chez certains vertébrés inférieurs des diverticules terminés en culs-de-sac. Ces diverticules sont de longueur variable ; courts chez les cyclostomes, ils sont fort étendus chez les téléostéens et les ophidiens. La structure de ces diverticules a été étudiée par Regaud, Policard et Mawas ; elle est identique à celle des segments principaux ; or, Regaud et Policard font remarquer que la réabsorption tubulaire admise par beaucoup d'auteurs ne peut se faire au niveau des diverticules et cependant la sécrétion semble s'y opérer de la même façon ; il y a là une objection sérieuse à la théorie de l'échange équimoléculaire de Koranyi et à celle de la filtration réabsorption de Cushny. L'autre portion, terminale, est plus rectiligne, parfois ondulée ; ces deux portions ont une structure identique. Certains auteurs cependant admettent de légères différences en rapport avec leurs fonctions (Suzuki).

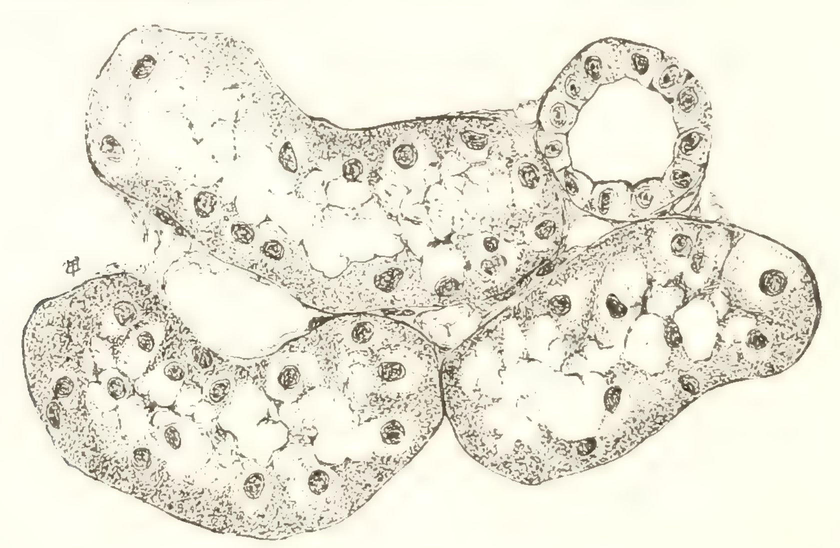


Fig. 10. — Altérations provenant d'une fixation défectueuse par le formol.

Le tube contourné se continue avec le segment grêle de Henle ; mais, fait important, il n'existerait pas en ce point de rétrécissement ; c'est la hauteur seule de l'épithélium tubulaire qui diminue pour certains auteurs ; le diamètre de la lumière du tube ne change pas (Disse) ; ce dernier fait paraît contestable.

Le tube contourné présente une série d'éléments constitutifs ; on se servira (1), pour la fixation et la coloration des coupes, soit du liquide de van Gehuchten avec coloration suivant la méthode de Sauer (hématoxyline ferrique, fuchsine acide), soit du liquide J. de Laguesse avec méthode de coloration de Galeotti, soit enfin de la technique de Regaud. La première méthode de coloration permettra d'étudier le mieux le tube dans son ensemble ainsi que la bordure en brosse ; les deux autres seront plus particulièrement appropriées à la recherche des enclaves protoplasmiques et des mitochondries.

(1) Rathery. *Thèse Paris*, 1905.

Membrane basale. — Cette membrane revêt uniformément la surface extérieure des tubes ; elle se colore intensément en rouge par la fuchsine acide ; elle paraît homogène ; une étude très approfondie permettrait d'y déceler trois éléments :

a) Des fibrilles, formant un feutrage externe (Siegfried) ;

b) Une membrane interne, hyaline et homogène (Boccardi et Citelli), présentant par places sur sa surface interne de petites élevures en forme de très fines crêtes ;

c) Un ciment unissant entre eux les éléments précédents.

Entre les cellules, il existe des espaces intercellulaires remplis par une substance réfringente mise en évidence par la méthode au chromate d'argent de Golgi. Policard signale une disposition festonnée de la base d'implantation et de la partie basale des plans côtés.

Corps protoplasmique. — Le corps protoplasmique des cellules des tubes contournés apparaît nettement sur une coupe perpendiculaire à l'axe du tube. On voit alors que le tube lui-même est formé par l'accolement de plusieurs cellules dont on ne distingue que très vaguement et souvent



Fig. 11. — Altérations provenant d'une fixation défectueuse par l'alcool absolu.

Fig. 12. — Rein normal de chien (Lamy, Mayer et Rathery).

même pas du tout les limites latérales, en sorte que le corps protoplasmique du tube apparaît comme constitué par une bande protoplasmique circulaire parsemée par places de noyaux (fig. 9). Ceux-ci apparaissent nettement en faisant varier la vis micrométrique ; c'est qu'ils ne sont pas tous situés sur le même plan.

Policard différencie dans ce corps protoplasmique :

a) Le *protoplasma proprement dit*, en apparence non différencié. Étudié sur des préparations fraîches, examiné en milieu isotonique, le cytoplasma est formé par une substance hyaline, remplie de granulations excessivement fines et réfringentes.

Sur des préparations fixées par les vapeurs d'acide osmique, on distingue une structure alvéolaire très nette. Les fixateurs ordinaires feraient éclater les vacuoles qui s'ouvriraient les unes dans les autres et donneraient l'apparence d'un réticulum irrégulier. Théohari admet l'existence d'un réticulum protoplasmique à mailles allongées suivant le grand axe de la cellule, présentant de fines granulations en ses points nodaux.

En réalité, il est très difficile de se faire une idée exacte de ce que doit être la structure réelle de ce protoplasma, car tout fixateur quel qu'il soit et toute agression expérimentale (traumatisme même léger, réfrigération) sont pour lui une cause de modifications profondes.

b) Le *protoplasma différencié.*

Il comprend :

1° Les mitochondries ;

2° Les enclaves protoplasmiques.

1° Mitochondries. — Les mitochondries comprennent d'une part des formations en apparence filamenteuses, situées surtout dans la portion basale de la cellule ; ce sont les *filaments* ou *bâtonnets de Heidenhain* ; d'autre part, des *granulations.*

Les travaux très nombreux de ces dernières années relatifs aux mitochondries ont fait de ce groupe « un *caput mortuum* dans lequel s'entassent les productions les plus diverses » (Champy).

Les formations mitochondriales sont-elles un élément normal de la cellule rénale vivante, ou bien n'apparaissent-elles qu'à la suite de l'action des liquides fixateurs ? Il faudrait, pour pouvoir admettre avec certitude la première hypothèse, observer ces éléments sur le tissu frais ; or, en opérant sur le rein frais, soit par l'examen direct au microscope, soit par un procédé spécial d'éclairage des préparations microscopiques sur fond noir, Mlle Chevroton, A. Mayer et F. Rathery (1), ont bien pu retrouver certains éléments du tube contourné et distinguer des granulations réfringentes, mais jamais des bâtonnets proprement dits.

Par contre, en se servant comme fixateur, soit du liquide de Van Gehuchten, soit du liquide J de Laguesse (fig. 13), on constate nettement ces formations mitochondriales. Nous ferons remarquer, cependant, que la fixation par le liquide de Van Gehuchten, suivie de la coloration à l'hématoxyline ferrique-fuchsine acide, ne décèle que les bâtonnets, et encore l'identité de ces formations avec celles obtenues avec le liquide J de Laguesse n'est pas certaine.

En réalité, les formations mitochondriales seront étudiées en se servant soit du liquide J de Laguesse avec coloration suivant la méthode de Galeotti, soit en utilisant la méthode de Regaud.

Nous ferons rentrer les bâtonnets de Heidenhain dans le groupe des

(1) *Soc. biologie*, 1er février 1908.

mitochondries tout en faisant remarquer que certains auteurs les en distinguent.

On tend aujourd'hui à admettre (1), à la suite des travaux d'Overton, Albrecht, Schneider, Launoy, Fauré-Fremiet, Mayer, Schaeffer et Rathery, Ciaccio, Aschoff, etc., que les chondriosomes sont constitués à la fois par des substances protéiques et des substances grasses ; ces dernières sont plus abondantes dans le chondriome que dans le protoplasma ; ce sont des lipoïdes : Guilliermond, Prenant, Policard ont étudié les rapports des mitochondries avec les pigments.

1° *Bâtonnets de Heidenhain.* — R. Heidenhain, en 1874, sur des dissociations de reins, avait constaté à la base des cellules rénales une striation basale. Cette striation était due, pour lui, à la présence de filaments ou bâtonnets (*stäbchen*).



Fig. 13. — Tubes contournés de rat normal ; fixation au liquide J de Laguesse (col. Galeotti). Oc. Zeiss comp. 12, Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

Heidenhain (2) étudiait en réalité les cellules rénales dissociées dans le molybdate d'ammoniaque ou le bichromate d'ammoniaque à 5 0/0. Le protoplasma était décomposable en un grand nombre de bâtonnets parallèles, cylindriques et très fins, traversant toute la couche épithéliale en lignes radiées.

Les bâtonnets dits de Heidenhain ont, dès lors, été considérés comme un des éléments vraiment caractéristiques des cellules des tubes contournés.

(1) *Thèse Giroud*, Paris, 1925.

(2) *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1874, t. X ; *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. IX, pp. 1, 27 ; *Hermann's Phys.*, t. V, fasc. 6.

L'identification des bâtonnets et des chondriocontes a été faite par Benda et Policard.

Siège des bâtonnets. — Les bâtonnets siègent dans tout le segment sous-nucléaire de la cellule ; ils vont de la membrane basale vers la lumière centrale qu'ils n'atteignent pas ; ils s'arrêtent dans la région du noyau, parfois dépassent plus ou moins cette zone ; ils paraissent, du reste, indépendants de la membrane basale.

Aspect. — Avec la fixation au liquide de Van Gehuchten et coloration à l'hématoxyline ferrique, les bâtonnets apparaissent plutôt sous forme de filaments intimement serrés les uns contre les autres.

Si on emploie le liquide J de Laguesse et la coloration de Galeotti, on constate de gros bâtonnets fuchsinophiles nettement distincts les uns des autres ; ces bâtonnets présentent des aspects un peu différents suivant les animaux ; chez le lapin, par exemple, et le chien, les bâtonnets sont, tout en étant très nets, moins volumineux que chez le rat ; chez ce dernier animal, la striation occupe une très grande hauteur de la cellule.

Constitution. — On est loin d'être d'accord sur la constitution de ces éléments.

Schachower, Krause, Bohm et Davidoff, Landauer attribuaient l'aspect strié aux cannelures des plans-côtés de la cellule ; Théohari (1) nie l'existence des bâtonnets.

Van der Stricht, Rothstein, Sauer (2) admettent que les bâtonnets consistent en des séries de granulations reliées entre elles par des réseaux protoplasmiques. Policard (3) s'élève contre cette opinion ; il fait remarquer, avec juste raison, que les bâtonnets sont très fragiles ; pour lui, une cause pathologique même légère, une altération cadavérique, amène la désagrégation des bâtonnets en grains, et il paraît admettre ainsi la structure purement filamenteuse.

Cependant, il ajoute que « les bâtonnets ne se présentent pas sous une forme invariable ; ils sont polymorphes dans une certaine mesure » ; et il décrit même « trois types de filaments : filament continu, filament formé de quatre à huit articles bacilliformes, filament granuliforme.

En réalité, il se rallie à une opinion admise par A. Mayer et Rathery concernant le polymorphisme de la striation ; la transformation du bâtonnet en granulation (chondriome, chondriocontes, etc.), n'est pas pour nous le fait d'une altération cadavérique, mais relève soit d'un acte physiologique, soit d'un acte pathologique. On peut se demander, cependant, si le bâtonnet résulte de l'accolement simple ou de la fusion de granulations, ou s'il n'existe pas un filament réunissant ces granulations.

(1) *Th. Paris*, 1900.
(2) *Arch. f. mikr. Anat.*, 1895, Bd. XLVI.
(3) *Thèse Lyon*, 1909 ; *Soc. biol.*, 1905-1907 ; *J. Phys. et Pathologie*, 1908.

Variations sécrétoires. — Regaud et Policard (1), chez les serpents et les batraciens, ont montré que les variations d'aspect des filaments mitochondriaux « coexistaient régulièrement avec des variations du produit de sécrétion ».

A. Mayer et Rathery ont constaté, en étudiant « l'histophysiologie de la sécrétion urinaire des mammifères (2) », qu'on assistait à une disparition progressive des striations de Heidenhain qui se segmentent et sont remplacées par des granulations fuchsinophiles de plus en plus fines. Nous admettrons donc pleinement que les variations d'aspect des bâtonnets dans les différents tubes correspondent à des variations d'ordre sécrétoire.

Policard (3) conclut « qu'il n'y a pas de rapport direct entre les bâtonnets et les grains de sécrétion ; ceux-ci se formeraient près du noyau, loin des bâtonnets (Trambusti) ». Cependant « il ne s'ensuit pas qu'il y ait entre ces deux formations une complète indépendance physiologique ». Les bâtonnets pourraient jouer un rôle indirect dans l'élaboration des grains.

Benda pensait que les bâtonnets avaient une fonction contractile ; Heidenhain leur fait jouer un rôle dans « le dispositif de résistance aux actions extérieures, tendant à déformer la cellule ».

En réalité, ces bâtonnets ont un rôle actif dans la sécrétion.

2° *Granulations.* — En étudiant une coupe fixée au liquide de Van Gehuchten et colorée à l'hématoxyline ferrique, on constate que le segment sus-nucléaire de la cellule est constitué par un amas de granulations fines disposées sans ordre. Si on s'adresse, au contraire, à des coupes fixées au liquide J de Laguesse, avec coloration de Galeotti, A. Mayer et Rathery ont montré qu'on pouvait rencontrer divers types de granulations :

D'une part, des granulations vertes ou rouges entre les bâtonnets de la zone sous-nucléaire ; chez certains animaux, comme le rat, on retrouve entre les bâtonnets, de place en place, de grosses granulations, intensément colorées en vert et entourées d'une auréole claire ;

D'autre part, des granulations plus nombreuses dans la zone sus-nucléaire ; ces granulations sont vertes et rouges, mais ces dernières sont plus abondantes.

2° Enclaves protoplasmiques. — Sous le terme d'*enclaves protoplasmiques*, Policard comprend « tout ce qui, n'étant pas ou n'étant plus le protoplasma général vivant et agissant lui-même, est logé au sein du corps cellulaire de façon qu'on l'y trouve inclus ». Cette définition, de l'aveu même de son auteur, « laisse beaucoup à désirer ».

(1) *Soc. biol.*, 1901, 1902, 1903, 1908 ; *Arch. Anat. microsc.*, t. VI, pp. 191-282 ; *C. R. Assoc. Anat.*, 1902.
(2) *Soc. biol.*, 1907, 1908.
(3) *Le Tube urinaire des Mammifères*, 1908.

Feyel décrit dans les cellules rénales des amphibiens :

a) Le chondriome ;

b) Le vacuome renfermant un protoplasma d'élaboration et se trouvant à la zone équatoriale.

En réalité, nous désignerons sous le terme générique d'*enclaves protoplasmiques* les productions intracellulaires autres que celles précédemment décrites. Certaines de ces enclaves sont encore très mal connues et même leur existence réelle est sujette à caution.

Nous décrirons :

a) Des grains de ségrégation et de sécrétion ;

b) Des vacuoles lipoïdes ;

c) Des vacuoles ;

d) Des grains de pigment ;

e) L'appareil de Golgi.

a) Grains de ségrégation et de sécrétion. — Certains auteurs ont noté l'existence de *grains albuminoïdes*. Signalons, à ce sujet, les travaux de Rothstein, Trambusti, Théohari, Ferrata. Ce dernier auteur admet chez certains animaux l'existence de granulations dérivées de la substance acidophile du noyau ; il s'agirait là de grains de sécrétion ; ces grains, qu'on ne retrouve ni chez l'homme, ni chez beaucoup des mammifères adultes, tels que le cobaye, le lapin, le rat (sur ce point, les histologistes sont actuellement d'accord), existeraient, par contre chez les animaux hibernants (hérisson, marmotte) (R. et A. Monti).

Tribondeau, Regaud et Policard ont décrit des grains de ségrégation dans le corps protoplasmique des cellules du tube contourné du rein de certains animaux (lamproie, serpent). Ils doivent absolument, pour nous, être différenciés des granulations d'Altmann appartenant aux formations mitochondriales. En réalité, les animaux hibernants mis à part, on n'a pu retrouver chez les mammifères des grains de ségrégation analogues à ceux étudiés chez les poissons, les reptiles et les batraciens. A. Policard aurait observé dans le rein du rat à la naissance, des granulations caractéristiques, ne se retrouvant pas chez l'adulte et qu'il rapproche des grains des animaux hibernants.

A. Mayer et Rathery ont décrit chez le tupinambis teguixin Linné des granulations brun verdâtre dont ils ont réservé la signification.

Les rapports entre le chondriome et les grains de sécrétion sont très discutés. Laguesse et Debeyre (1), sans le prouver, admettent l'existence de grains de sécrétion envacuolés, colorés par le vert Janus et qui dépendraient du chondriome. Morelle fait jouer un rôle dans le processus d'élaboration des grains au protoplasma, au chondriome et à l'appareil de Golgi. Nassonof, Sagouchi, Bowen admettent que les grains de sécrétion se forment à l'intérieur de l'appareil de Golgi. Parat et Painlevé (2) concluent, au contraire, que « le vacuome est seul pro-

(1) *Soc. biol. Lille*, 9 février 1925.
(2) *Soc. biol.*, 17 janvier 1925.

ducteur de grains de sécrétion ; il n'y a pas transformation directe du chondriome en ces grains ; la présence du chondriome est sans nul doute aussi indispensable que celle du noyau, mais son rôle reste inconnu ».

b) Vacuoles lipoïdes. — La graisse se rencontre dans le rein normal (Kolliker, Gurwitsch, Sauer, Regaud et Policard, Tribondeau, etc.). Azema en été note la présence de graisse en quantité abondante dans les tubules. Feyel en a décrit chez le chat et pendant la vie intra-utérine chez le chien et chez le rat. Les corps gras sous forme de *lécithalbumines* ont été notés dans le tissu rénal par L. Liebermann. On peut décrire, avec Policard, trois variétés de corps lipoïdes :

1° Les *vacuoles lipoïdes réduisant l'acide osmique*. Ces vacuoles se présentent sous forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses, surtout réparties vers la base de la cellule ; cependant, on peut, dans certains cas, constater des amas graisseux sous forme de larges vacuoles farcissant toute la cellule. Chirié a noté ce fait dans le rein de la femelle pleine ; dans ce cas, la cellule est bourrée de grosses granulations graisseuses occupant toute la cellule et masquant presque complètement les autres parties constituantes du protoplasma.

Baroncito et Beretta ont décrit le même fait chez les animaux hibernants, Kölliker chez le porc gras, Vulpian, Parrot, Cornil, Mulon chez le chat. A. Mayer et Rathery (1) ont noté également chez le tupinambis teguixin la présence de graisse sous forme d'amas volumineux.

Il semble que les diverses granulations graisseuses colorables par l'acide osmique ne sont pas toutes identiques entre elles (A. et R. Monti, Nicolas).

2° Les *vacuoles lipoïdes ayant les réactions de la myéline*.

Ces vacuoles ont été décrites par Regaud et Policard ; on ne les aurait signalées, en ce qui concerne les mammifères, pour Policard, que chez l'homme, le chat, le hérisson, le chien.

Ces vacuoles se présentent sous forme de vésicules très inégales d'aspect et de volume ; l'hématoxyline cuprique, avec fixation suivant la méthode de Weigert-Regaud, colorerait surtout la paroi de ces formations ; l'hématoxyline ferrique modifierait leur contenu.

Ces vacuoles sont surtout abondantes dans le segment sus-nucléaire. Il s'agirait là, pour Regaud et Policard, de lécithine ou tout au moins « d'une combinaison de lécithine et d'albuminoïde ».

A. Mayer et Rathery ont retrouvé dans le rein du tupinambis teguixin sur des pièces fortement chromiquées et après coloration à l'hématoxyline chromo-cuprique ou à l'hématoxyline ferrique modifiée suivant la méthode de Regaud, des corps « bleu violet » ; ces corps sont beaucoup plus abondants dans les tubes hypersécrétants. A. Mayer et Rathery se sont demandé si on pouvait homologuer ces éléments avec les corps lipoïdes de Regaud et Policard ; ils n'ont cependant pas conclu d'une

(1) *J. anat. et phys.*, 1907.

façon définitive, les modes de coloration n'étant pas analogues dans les deux cas.

A. Mayer et Rathery ont décrit dans le corps fungiforme du poulpe (1) des productions ressemblant aux vésicules lipoïdes de Regaud et Policard.

Mulon retrouve de nombreuses enclaves graisseuses chez le chat. Il distingue une graisse colorée en noir par l'acide osmique et une graisse teintée en rouge par le scarlach ; la première est plus abondante que la seconde dans les tubes contournés.

Contrairement à la théorie d'Overton, les vésicules lipoïdes ne serviraient pas de condensateurs notamment pour les matières colorantes (Regaud et Policard).

Millot a décrit dans le rein des mammifères carnassiers des enclaves graisseuses abondantes ; ces enclaves sont d'origine sanguine, elles tombent ensuite dans la lumière du tube et sont détruites très rapidement.

J. Verne a fait une étude très complète des enclaves lipidiques (voir p. 588) ; leur localisation varie suivant les animaux ; on les retrouve souvent dans le tube contourné, parfois dans la branche ascendante de l'anse de Henle, parfois dans les deux branches (chat).

3° La *substance grasse imprégnante*. Mulon (2), en se servant d'une technique spéciale, admet qu'il existe, tout au moins chez le chat, au niveau des bâtonnets, un corps gras à l'état d'imprégnation. Il pense « qu'au niveau des bâtonnets, au niveau des grains de ségrégation, il y a sans doute des lécithalbumines ou autres lipoïdes attracteurs, absorbeurs et neutralisateurs de toxines, par exemple ».

c) Vacuoles. — Il ne faut pas admettre comme telles les productions vacuolaires, décrites par Cornil, se produisant très fréquemment à la façon de boules sarcodiques, déterminant bien souvent une rupture de la bordure en brosse. Renaut et Hortoles, F. Rathery (3) ont bien montré qu'il s'agissait là d'un artifice de préparation relevant d'une fixation défectueuse de l'organe.

H. Lamy, A. Mayer et F. Rathery ont décrit, au contraire, des vacuoles semblant appartenir au tube contourné normal. On voit ces productions d'une façon très nette en cas de polyurie provoquée : « Ces vacuoles sont de grosseur variable, depuis les plus petites presque punctiformes jusqu'aux grosses vésicules occupant presque toute la hauteur de la cellule. Elles sont nettement délimitées. La cellule en est bourrée ; le protoplasma apparaît sur les coupes troué comme une écumoire, ou mieux prend l'aspect d'un grillage à mailles inégales. Cet aspect est très semblable à celui des cellules de la sous-maxillaire après excitation de la corde ou de la lacrymale après injection de pilocarpine. »

A. Mayer et F. Rathery ont montré que des petites vacuoles existent dans le rein non hypersécrétant : « Si on examine cette région (zone sus-

(1) *Soc. biol.*, 1906 ; *Journ. anat.*, janvier 1907.
(2) *Soc. biol.*, 1909.
(3) *Soc. biol.*, 1906 ; *J. phys. et path. gén.*, 1906 ; *Arch. anat. microscopique*, 1909.

nucléaire) à un très fort grossissement, on constate qu'il existe, particulièrement très près de la cellule, de *très petites vacuoles* incolores, souvent à demi cachées par les granulations. » Ces auteurs ont retrouvé ces vacuoles non seulement chez le lapin, mais encore chez le chien et chez le rat ; chez ce dernier animal, elles sont même beaucoup plus nombreuses : « Toujours petites, apparaissant dans le protoplasma de certains tubes groupés par îlots et légèrement entr'ouverts. Même dans les tubes fermés, on retrouve quelques-unes de ces petites vacuoles ; mais elles sont moins apparentes. Elles y sont toutefois plus distinctes que chez le lapin. » Du reste, Policard semble avoir noté également ces productions chez le rat, mais il les considère « comme difficilement visibles chez les mammifères », tandis qu'elles sont « plus faciles à voir chez les vertébrés à sang froid ». Arnold, Trambusti avaient autrefois décrit des vacuoles sous-cuticulaires ; Regaud et Policard admettent que chez les animaux à sang froid le contenu de ces vacuoles condense électivement le rouge neutre ; une coloration aussi élective ne semble pas avoir lieu chez les mammifères (Arnold).

Nous verrons l'importance de ces vacuoles en ce qui concerne les phénomènes histo-physiologiques de la sécrétion rénale.

d) Grains de pigment. — Les enclaves pigmentaires sont rarement rencontrées dans le rein des vertébrés ; elles ont été signalées cependant par R. Heidenhain, et chez l'homme par Maas. Disse note des granulations de pigment rouille dans l'épithélium des tubes contournés au repos. Renaut et Hortolès ont décrit un pigment vert émeraude chez la lamproie, Solger un pigment jaunâtre chez la grenouille.

e) Appareil de Golgi. — L'appareil de Golgi des cellules rénales a été surtout étudié chez le cobaye par Brugnatelli (1908) (1), San Giorgi (2) (1909), Barinetti (1912), Kolmer (1916), chez le rat et la grenouille par Pappenheimer (3) ; chez le triton par Avel (4), les batraciens par Jasswoin (5) (1925), et chez différents animaux (axolotl, triton, rat, souris, lapin), par Nassonoff (6).

Avel retrouve l'appareil de Golgi (techniques de Cajal et Kopsch modifiées), dans tous les segments du tube urinifère chez Rana fusca et Molge Alpestris.

L'appareil se montre dans les éléments du glomérule plus ou moins laminé dans le voisinage du noyau, sans que l'on puisse préciser sa polarité. Dans les cellules des tubes contournés, l'appareil est plus important, formé d'un ensemble de nodosités unies par des liens très lâches, et situé équatorialement autour du noyau (grenouille) dans la zone infra-

(1) *Boll. d. soc. med.-chir. di Pavia*, p. 96.
(2) *Giorn. d. R. acad. di med. di Torino*, p. 340.
(3) *Anatomical Record*, 1916.
(4) *Soc. biol.*, 14 mars 1924.
(5) *Zeitsch. f. Zell. forsch. u. Mikrosk. Anat.*, p. 37.
(6) *Arch. Zeitschrift f. Zellforsch. u. Mikroskop. et Anat.*, 1926, 3 Band, 3 Heft.

nucléaire (triton). Au contraire, dans tous les autres segments du canalicule urinaire (anse grêle, segment à bâtonnets, tube excréteur) l'appareil, bien développé, se trouve dans la zone supra-nucléaire.

Brugnatelli situe l'appareil au-dessus du noyau sous la lumière canaliculaire.

Nassonoff (fig. 14) constate que la situation de l'appareil varie beaucoup suivant les animaux ; chez l'axolotl, le rat, la souris, le triton, il a une situation sous-nucléaire et basale. Chez le chat il a, au contraire, un siège *susnucléaire* ; enfin il existe des types de transition : les éléments des appareils de Golgi entourent le noyau circulairement « au niveau de la moitié supérieure, sans descendre au-dessous de l'équateur vers la base de la cellule, ni s'éloigner du noyau vers la lumière du tube ».

La signification et le rôle de l'appareil de Golgi sont très discutés.

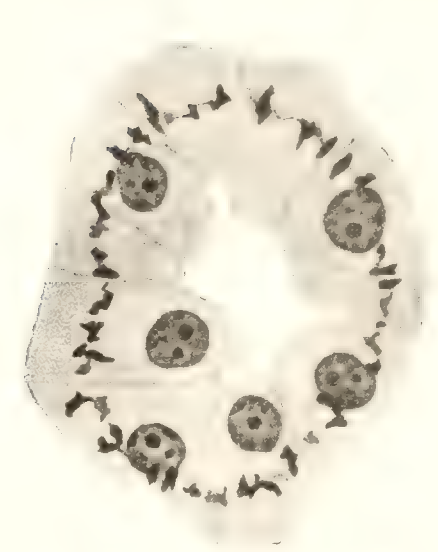


Fig. 14. — Appareil de Golgi (art. Nassonoff).

Avel souligne la situation basale, en rapport avec les vaisseaux sanguins, de l'appareil dans les cellules du tube contourné, et pense apporter là un argument en faveur de la théorie qui attribue à ces éléments un rôle de résorption : on sait, en effet, que dans toutes les cellules glandulaires, dont la polarité est connue, l'appareil de Golgi est situé au pôle de décharge. Mais d'après l'étude toute récente de Jasswoin, les faits décrits par Avel ne seraient pas constants, l'appareil étant susceptible d'importants déplacements dans la cellule, suivant les conditions physiologiques.

Déjà, en 1914, Basile avait fait l'intéressante observation que chez les animaux néphrectomisés unilatéralement l'appareil, situé avant l'opération entre le noyau et la lumière du tube, se déplaçait les jours suivants et était trouvé, 12 jours environ après la néphrectomie, dans la partie basale de la cellule.

Giroud estime que les variations fréquentes du siège de l'appareil de Golgi sont sans signification physiologique. Turchini (1) est également de cet avis. La situation de l'appareil de Golgi est avant tout déterminée par les emplacements cytoplasmiques libres d'enclaves ou de différenciations spéciales, l'appareil au repos se trouve mécaniquement et passivement refoulé en ces points. Il peut en résulter une véritable fragmentation de l'appareil de Golgi.

Truc estime que l'appareil de Golgi se modifie d'aspect durant les périodes d'activité cellulaire (chat, cobaye).

Si on emploie les colorations vitales et la technique au formol-urine

(1) *Bull. Sc. méd. et biol., Montpellier*, 9 juillet 1926.

de Golgi, on constate qu'après une injection de rouge neutre mettant les reins en état de sécrétion, les tubes contournés prennent une teinte rougeâtre due à de petites vacuoles rouges se trouvant colorées du côté apical dans la région supra-nucléaire. Les mêmes coupes traitées par la technique de Cajal présentent un appareil de Golgi granuleux. Si le rein n'est pas en activité sécrétoire, la forme de l'appareil de Golgi est réticulée. Truc conclut que « il existe pendant l'acte sécrétoire une variation morphologique de l'appareil de Golgi qui permet de suivre la sécrétion rénale ».

Parat et Painlevé (1) pensent que l'appareil de Golgi n'est pas formé de lipoïde, ils admettent la structure vacuolaire de l'appareil de Golgi (vacuome). Le vacuome serait seul producteur de grains de sécrétion (Nassonoff, Sagouchi, Bowen, Parat et Painlevé). Il s'ensuivrait que l'appareil de Golgi jouerait un rôle dans la sécrétion rénale.

Nassonoff, en utilisant le trypan bleu à 1 o/o, constate que les granulations colorées se répartissent exactement dans les points où siège l'appareil de Golgi. On s'expliquerait de la sorte la constatation de Suzuki notant des différences très nettes dans la situation des grains colorés suivant les animaux.

Le colorant acide, introduit dans l'organisme pendant la vie, est éliminé par l'appareil de Golgi ; Nassonoff ne confond pas d'une façon absolue l'appareil de Golgi et les grains de sécrétion comme l'admettent Parat et Painlevé. Il décrit deux stades de sécrétion : sécrétion fixée (dans l'appareil de Golgi) et sécrétion libre (les granulations colorées se détachant de l'appareil et allant librement dans le protoplasma).

Le noyau. — Chaque cellule du tube contourné renferme un noyau (2) ; mais, comme, d'une part, les limites cellulaires sont peu visibles sur la plupart des tubes contournés normaux ; comme, d'autre part, la coupe histologique a toujours une certaine épaisseur, on aperçoit en réalité, sur une coupe transversale du tube contourné, une série de noyaux en nombre variable inégalement distants les uns des autres.

Le noyau est fixé dans le tiers moyen de la cellule, plus rapproché cependant de la bordure en brosse que de la membrane basale.

Sa *forme* est sphérique, légèrement elliptique, parfois un peu échancrée. Sa taille subirait des variations en rapport, d'une part, avec l'état de la nutrition générale (jeûne, etc.), pour Lukjanow, et, d'autre part, avec l'état de la sécrétion, pour Trambusti. L'existence de ces variations est cependant loin d'être définitivement établie.

On peut décrire dans le noyau :

a) Une membrane nucléaire épaisse ;

b) Un suc nucléaire incolore ;

(1) *Soc. biol.*, 1925, pp. 65, 250, 315, 767, 868.

(2) Il semble bien que certaines cellules puissent en posséder plusieurs, surtout en certains cas d'hyperplasie rénale (Carnot et Lelièvre).

c) Un réticulum se colorant très faiblement par les colorants acides ;

d) Enfin, des corpuscules chromatiques ; Policard en distingue deux sortes : les plus abondants se présentent sous forme de croûtelles plus ou moins irrégulières plaquées contre la membrane nucléaire ; on trouve, d'autre part, une masse de chromatine siégeant en un point variable du noyau.

La chromatine du noyau subirait des variations en rapport avec la mise en jeu de l'activité sécrétoire (Regaud) ; il est difficile actuellement d'être plus affirmatif, bien que les travaux parus sur la question de la participation du noyau dans l'acte sécrétoire soient nombreux ; ils sont malheureusement contradictoires et mériteraient d'être repris.

La participation directe du noyau à la sécrétion semble des plus douteuses ; par contre, les variations de volume (Trambusti) et de chromaticité (Regaud et Policard) indiquent sa participation indirecte.

On peut constater sur des coupes que les noyaux de certains tubes se colorent massivement en même temps qu'ils sont très irréguliers ; il s'agirait là de véritables altérations pathologiques ; du reste, nous trouvons la même opinion émise par Policard.

Quant aux phénomènes de karyokinèse, ils sont très rares ; on peut même dire qu'ils ne se rencontrent pas dans des tubes normaux ; on les a décrits, par contre, chez les animaux jeunes ou bien en cas de néphrite (Cornil et Toupet).

En ce qui concerne l'appareil centrosomique, signalé par Zimmermann chez le lapin, les données sont encore bien vagues ; il comprendrait un ou deux centrosomes colorés par l'hématoxyline ferrique, entourés d'un halo clair et situés tout contre la bordure en brosse, et un filament central (Centrallgeissel) unissant les deux corpuscules. Quelques auteurs confondent ces formations avec d'autres précédemment décrites.

La bordure en brosse. — La bordure en brosse a été découverte par Nussbaum en 1878. Cornil signale sa présence dans le rein du cobaye et de l'homme, mais il ne la décrit pas sous forme d'un revêtement continu ; il note également sa persistance au cours d'états lésionnels graves du rein sous l'aspect de débris annexés à certaines cellules.

Elle fut étudiée ensuite successivement par Klein, Solger, Renson, Lebedeff, Gibbes, Janosik, Langhans, Marchand, etc.

Les travaux les plus complets sont ceux de Tornier (1), Kruse, Lorenz (2), Nicolas (3) et Sauer (4).

Cette partie constitutive de la cellule rénale n'avait que fort peu attiré l'attention des anatomo-pathologistes, lorsque F. Rathery dans sa thèse, en fit une étude complète. Il insista sur ce fait que la bordure en brosse

(1) *Arch. Mikr. Anat.*, 1886.
(2) *Zeich. f. Klin. meds.*, 1887.
(3) *Soc. biol.*, 1888 ; *Int. Monat. f. a. u. P.*, 1891, B. VIII.
(4) *Arch. f. mekr. Anat.*, 1895, BO. XLVI.

était un *élément constant* de la cellule du tube contourné ; ces conclusions sont, du reste, aujourd'hui à peu près universellement admises. Regaud et Policard, Barjon et A. Pettit, etc., ont, au cours de leurs différents mémoires, signalé la présence de la bordure en brosse dans les reins des divers animaux. F. Rathery a insisté sur l'importance de la constatation de la bordure en brosse sur les coupes, car elle permet souvent de reconnaître les altérations cadavériques ou les artefacts, décrits pendant longtemps, avec grand luxe de détails, comme de nature pathologique ; la bordure en brosse s'altère en effet très rapidement sous l'influence de la cadavérisation.

Technique. — La fuchsine acide est un véritable colorant électif pour la bordure en brosse ; on arrive cependant à la colorer en vert, notamment, par la méthode de Galeotti sur les pièces fixées par le liquide J de Laguesse ; les fixations défectueuses l'altèrent profondément au point de la faire disparaître complètement dans certains cas.

Les meilleures préparations sont fournies par la fixation au liquide de Van Gehuchten et la coloration à l'hématoxyline ferrique-fuchsine acide.

Structure normale. — Certains auteurs avaient prétendu que la bordure striée provenait des méthodes de fixation employées, qu'elle constituait un artefact. Les travaux de F. Rathery, puis ensuite de Policard, ont fait justice de cette assertion erronée.

On peut constater l'existence de cette bordure sur des pièces fraîches, n'ayant pas subi l'action de réactifs ; il est juste, du reste, d'ajouter qu'en ce cas, la bordure se présente sous forme d'un liséré réfringent dans lequel on ne distingue pas nettement de striations. Celles-ci ne deviennent visibles que sur les pièces convenablement fixées. La bordure en brosse apparaît alors, sur la section transversale d'un tube contourné, sous la forme d'une ligne continue, formée de petits bâtonnets ténus, pressés les uns contre les autres, nettement distincts cependant.

Certains auteurs, comme Policard, admettent que « cette striation se manifeste à l'observateur davantage par un *aspect général strié* que par une vision exacte de bâtonnets ou de poils indépendants les uns des autres et serrés les uns contre les autres... Les belles palissades de bâtonnets que figurent certains auteurs ne représentent rien de réel... L'examen le plus attentif montre seulement que l'on a affaire à une membrane, à une cuticule non homogène, il est vrai, semblant même parcourue par des stries mal définissables ».

Nous ne saurions souscrire à une semblable opinion. Il est certain que, dans beaucoup de tubes, les brosses sont à ce point accolées qu'elles donnent l'aspect de simples stries difficilement isolables ; mais, sur d'autres tubes, les brosses sont à ce point nettes qu'elles semblent se terminer par une ligne de points ou granulations, comme l'a le premier vu Nicolas, nettement distincts les uns des autres, prenant également la fuchsine acide et servant de base d'implantation à chacun des éléments

de la brosse. Cette ligne basale est, à tort selon nous, figurée par Policard comme un artefact résultant de la désagrégation du protoplasma. Cette différence dans l'aspect de la brosse tient, pour nous, à une différence dans la hauteur du protoplasma cellulaire et le volume de la lumière canaliculaire, tous deux, du reste, étant eux-mêmes fonction, comme nous le verrons plus loin, de l'état sécrétoire du tube.

Comme la bordure épouse exactement le pôle libre de la cellule, si la lumière est virtuelle, les cellules hautes, la brosse apparaît comme arborescente et on distingue fort mal les striations intimement accolées. Si, au contraire, le tube est largement ouvert et le protoplasma cellulaire fort bas, les brosses se distinguent nettement les unes des autres : il se produit ce qu'on pourrait appeler un déploiement de la bordure en brosse. Tous les intermédiaires existent, du reste, entre le tube complètement fermé et le tube largement ouvert. La conclusion de Policard et Garnier, que « la bordure apicale est d'autant mieux striée que la fixation est moins bonne », va à l'encontre d'une façon absolue, de toutes les constatations histologiques que nous avons pu faire.

Verne décrit chez les poissons lophobranches, une bordure en brosse analogue à celle des mammifères, un épithélium cilié ou une cuticule sans striation ; il s'agirait là pour lui de modalités différentes d'une structure fondamentale. Prenant a toujours soutenu la parenté des bordures en brosse et des cils.

L'importance de cette bordure en brosse peut se déduire de la constance de cet élément constitutif de la cellule rénale dans la série animale ; chez le triton, la grenouille, les reptiles, le chat, le lapin, le cobaye, le chien, on la retrouve toujours. On la constate dans le rein du tupinambis teguixin (A. Mayer et F. Rathery) et on note son analogue dans le corps fungiforme du poulpe (A. Mayer et F. Rathery). Policard et Mawas chez les cyclostomes, les reptiles, les batraciens, Verne chez les poissons lophobranches ont noté un épithélium cilié ; on retrouve également la bordure en brosse dans le rein fœtal du lapin à des époques différentes de la gestation.

Quant au *rôle physiologique* de la bordure striée, il est encore aujourd'hui très discuté.

Les uns, avec Nussbaum, Tornier (1), Disse, admettent que la brosse n'existe que d'une façon inconstante, qu'elle disparaît dans une phase déterminée de la sécrétion rénale. Nous avons vu que cette théorie était complètement à rejeter.

Les autres, avec Lebedeff, Cushny, la considèrent comme un appareil d'absorption, analogue au plateau strié des villosités intestinales ; il est, du reste, juste d'ajouter qu'il s'agit là d'une pure hypothèse.

D'autres enfin, se fondant sur de prétendues variations dans la striation de la brosse, en font un appareil dialyseur (Regaud et Policard) ; il y aurait une variation de perméabilité de la bordure striée suivant les

(1) *Archiv. f. mikros. k. anat.*, 1886.

stades de la sécrétion : la bordure apicale serait un *dialyseur électif* ; cette théorie ingénieuse ne s'appuie malheureusement pas sur des données histologiques bien solides.

Le rôle de la brosse est donc encore mal connu ; elle doit tout au moins cependant être considérée comme un organe de protection (Castaigne et Rathery) ; elle serait pour la cellule rénale « un écran protecteur » ; elle la garderait à l'abri des liquides osmo-nocifs susceptibles de l'altérer.

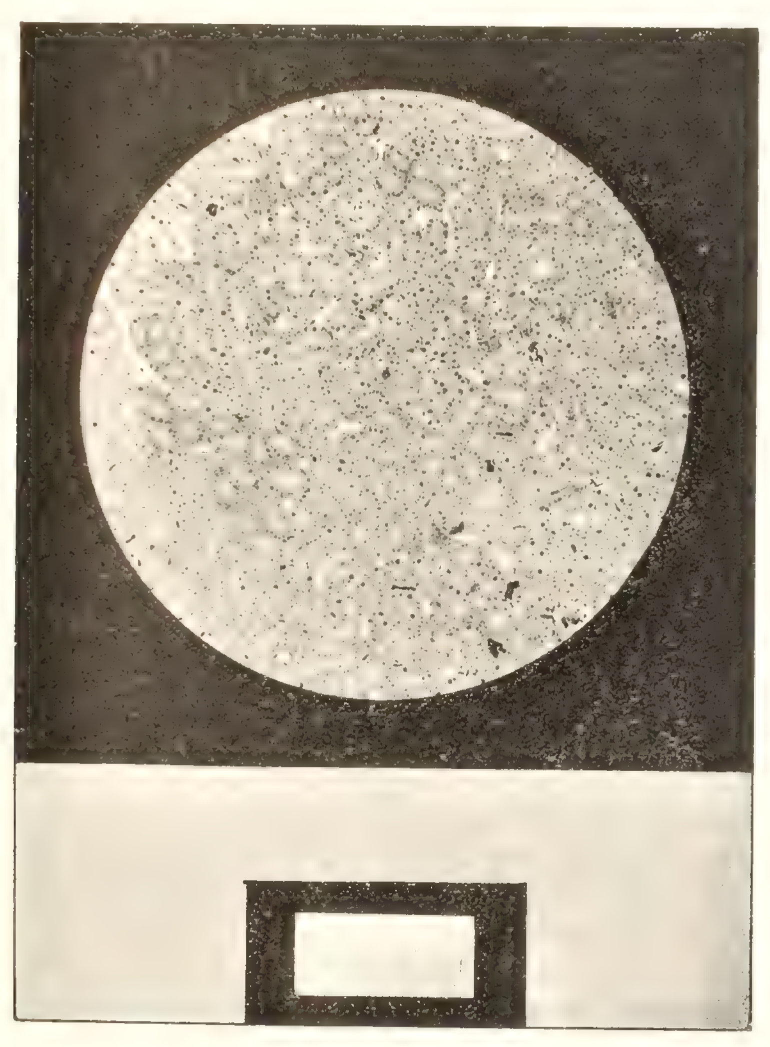


Fig. 15. — Microphotgraphies de préparation du rein de tupinambis (Chevroton). Rein en sécrétion ordinaire (M[lle] Chevroton, A. Mayer et Rathery).

De même nous ne saurions souscrire à l'existence de véritables variations fonctionnelles dans l'état de la bordure en brosse tenant à l'exerétion exo-cellulaire (Tornier, Van der Stricht, Sobieransky, Theohari, Gurwitsch, Ribadeau-Dumas) ; seules les variations dans l'étirement pour ainsi dire mécanique de la bordure, tenant à des variations dans le volume de la lumière et du protoplasma, peuvent permettre de décrire des variations fonctionnelles dans l'état de la brosse. En tout cas, on

admet communément aujourd'hui l'opinion que nous avons toujours défendue, c'est que la bordure en brosse ne disparaît dans aucune phase de la sécrétion rénale.

Quant au rapport de la bordure striée avec les bâtonnets et le reste de la cellule, il est très discuté. Lorenz, Disse, Tornier admettent une complète indépendance des deux éléments, se fondant sur ce fait que les brosses se rencontrent, dans les reins des amphibiens, sur des cellules sans bâtonnets. Kruse pense que brosses et bâtonnets se font suite, sans en donner aucune preuve.

Nicolas aurait vu les brosses se continuer par de minces filaments parallèles qui s'enfoncent plus ou moins en profondeur. Ces racines intracytoplasmiques n'ont pas été retrouvées dans des travaux ultérieurs. Seul Sauer, sans trop se prononcer sur leur valeur, les aurait notées dans certains tubes du rein du chien. Nous ne reviendrons pas ici sur la ligne des *points* étudiée plus haut.

2° ***Modifications fonctionnelles de structure du tube contourné.*** — Ces modifications sont importantes à connaître pour deux raisons : la première, *c'est qu'il ne faut pas prendre pour une altération pathologique ce qui n'est en réalité qu'une modification physiologique* ; la seconde, c'est que l'histo-physiologie du rein fournit des renseignements de premier ordre en ce qui concerne le *mécanisme de la sécrétion rénale*. Elle a montré, entre autres, ce fait capital, c'est que le rein est une véritable glande chargée d'une sécrétion, et non un filtre, comme on l'avait cru pendant longtemps.

Procédés d'étude. — L'étude des modifications de structure du tube contourné sous l'influence des diverses phases de la sécrétion urinaire peut être faite en étudiant le rein d'un animal en fonctionnement normal ; mais les variations de structure sont ici plus difficiles à interpréter ; mieux vaut exagérer les divers actes de la sécrétion : provoquer de la polyurie (par exemple par injection de solutions (1) sucrées) et de l'anurie. Mais il faut alors avoir grand soin de ne pas déterminer, par ces différentes méthodes expérimentales, de lésions cellulaires ; Champy a noté les altérations secondaires aux injections de sérum chloruré isotonique.

Étude du rein en état de sécrétion. — Lamy, A. Mayer et F. Rathery ont étudié longuement ces modifications de structure chez le chien, le lapin, le rat et même chez des animaux plus inférieurs, tels que le tupinambis teguixin et le poulpe. Pour exagérer les phénomènes sécrétoires, ils ont employé deux procédés : d'une part, ils ont injecté dans le péritoine des animaux, des agents pharmacologiques susceptibles de modifier la sécrétion urinaire (pilocarpine, caféine, phlorizoside) ; d'autre part, ils

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1906 ; *Soc. biol.*, 31 mars 1906, 27 août, 4 mai, 13 juillet 1907.

ont provoqué des éliminations très abondantes des différents constituants de l'urine, en ayant recours soit à des ingestions forcées, soit à des injections intraveineuses.

Nous exposerons donc successivement les variations cytologiques corrélatives :

1° De modifications quantitatives de la sécrétion rénale ;
2° De modifications qualitatives de cette sécrétion.

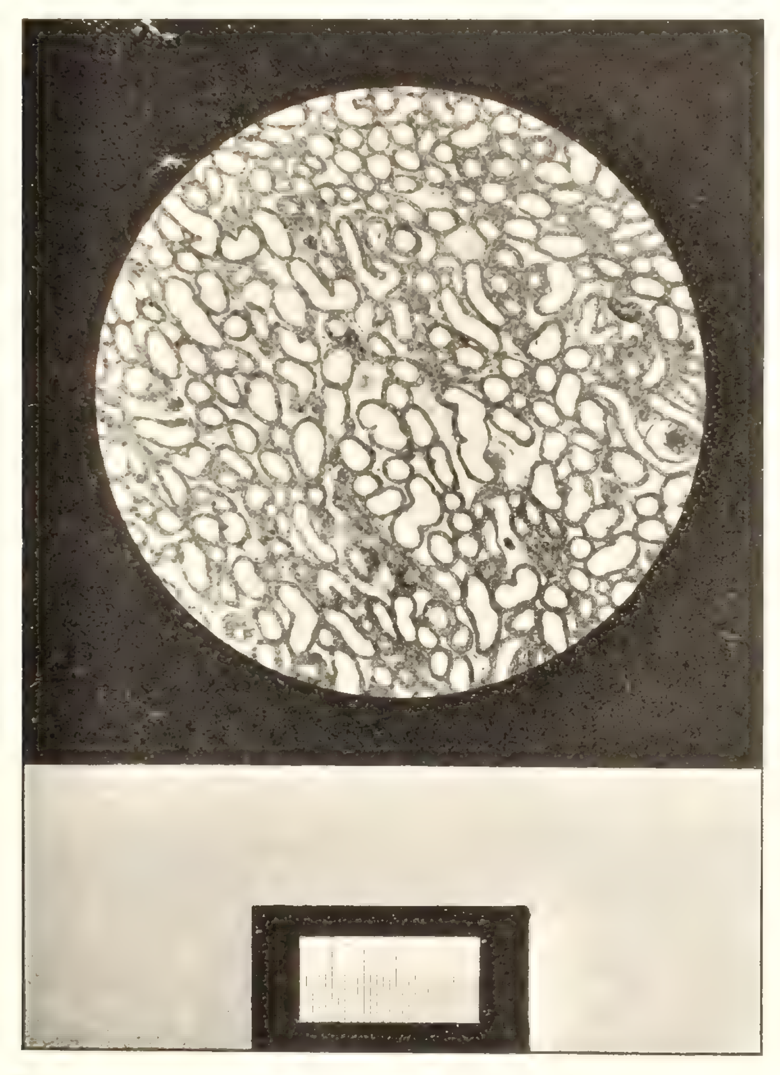


Fig. 16. — Rein en état de polyurie provoquée (même grossissement que fig. 15) (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

Dans tous ces cas, nous décrirons l'état du rein examiné après fixation et coloration. Nous noterons cependant ce fait capital que A. Mayer et F. Rathery ont pu déceler certaines modifications structurales sur des pièces n'ayant subi ni fixation ni coloration, mais étudiées à l'état frais ; ils ont même pu, avec l'aide de Mlle Chevroton, photographier ces différents aspects sur des coupes de pièces congelées examinées par contraste sur fond noir et conservées dans un liquide réno-conservateur (solution de NaCl à $\Delta = -0,78$ de Rathery) (fig. 15, 16, 17, 18).

A. Modifications histologiques corrélatives des variations quantitatives de la sécrétion rénale. — I. Polyurie. — Polyurie légère. — Les modifications sont *insulaires* ; c'est-à-dire qu'un groupe de tubes est en hypersécrétion, tandis que le groupe voisin ne l'est pas. Cette alternance fonctionnelle des tubes du rein avait déjà été signalée par Heidenhain,

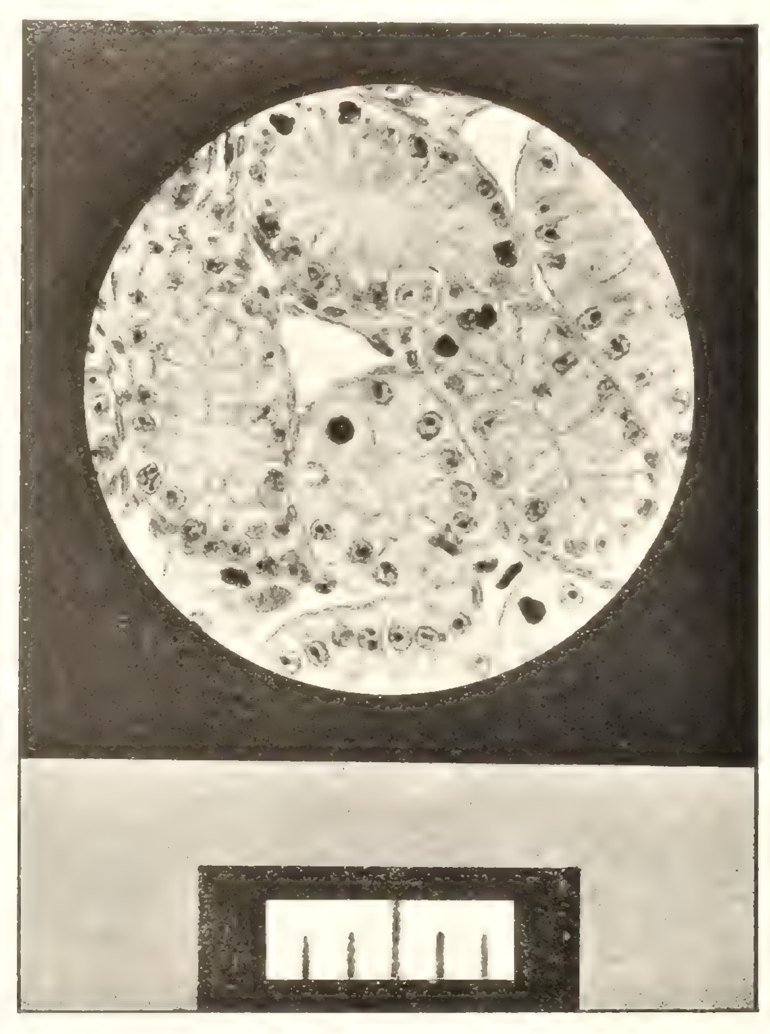


Fig. 17. — Même préparation que figure 13, à plus fort grossissement (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

von Wittich, Lamy, A. Mayer et F. Rathery sont revenus sur ce point en y insistant longuement, Mouriquand et Policard ont de nouveau ensuite confirmé le fait. Castaigne et F. Rathery avaient du reste montré la très grande fréquence de l'état parcellaire ou insulaire des lésions rénales expérimentales, fait déjà signalé par Germont, Cornil, Brault, Pettal, etc.

Les modifications constatées sont les suivantes (comparer fig. 19 et 22) (1) :

(1) Mayer et Rathery. *Arch. anat. microscopique*, 1909.

1° *Déroulement des tubes contournés* : décollement des brosses entre elles. Sur le rein normal, les tubes contournés forment un écheveau emmêlé et la plupart d'entre eux sont coupés obliquement ; au début de la sécrétion et à mesure qu'elle s'accroît, le nombre des coupes transversales nettes devient de plus en plus grand ; le tube se déroule ;

2° *Apparition d'un lumière centrale* qui a tendance à devenir circulaire ; il n'y a jamais aucun débris cellulaire dans la lumière du tube.

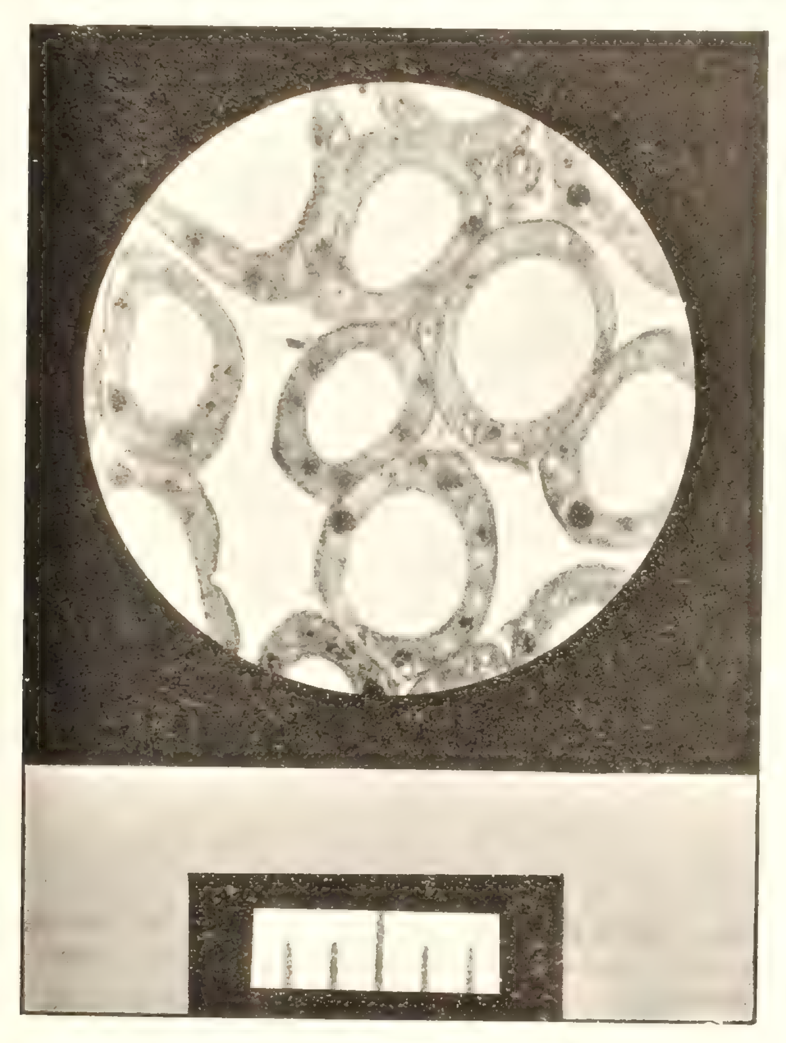


Fig. 18. — Même préparation que figure 14, même grossissement que figure 17 (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

Nous considérons comme altération de fixation toute production intracanaliculaire de boules sarcodiques ou d'autres éléments ;

3° *Aplatissement progressif des cellules* ;

4° *Apparition dans le protoplasma d'un très grand nombre de petites vésicules localisées surtout dans la zone sus-nucléaire* ;

5° *Écartement des bâtonnets de Heidenhain*, et disparition des stries rouges (coloration de Galeotti) situées normalement à la base de la cellule ; ces stries sont remplacées par de fines granulations plus ou moins accolées.

Polyurie intense. — Les modifications de structure tendent à se généraliser, si la polyurie est de moyenne intensité ; à côté de tubes très modifiés existent des tubes présentant soit l'aspect normal fermé, soit le type de polyurie légère. Par contre, si la polyurie est extrêmement marquée, les îlots modifiés sont très nombreux ; parfois même les différences de structure en îlots voisins sont minimes sur une seule coupe. Il semble donc que si l'alternance sécrétoire existe en cas de polyurie légère et moyenne, elle puisse faire défaut en cas de grande polyurie.



Fig. 19. — Tubes contournés de lapin normal : fixation au Van Gehuchten-Sauer. Oc. Zeiss 12 (col. hématoxyline ferrique fuchsine acide) ; Imm. hom. 1,5-1,50 (Mayer et Rathery).

On constate (fig. 19, 20, 21, 22 et 23) :

1° Un *élargissement considérable de la lumière* ;

2° Une conservation parfaite de la *bordure en brosse* ; les éléments sont nettement distincts ; la ligne pointillée basale se discerne facilement ;

3° Un *aplatissement considérable* de la cellule qui n'est plus représentée que par une mince bande de protoplasma vaguement granuleuse ;

4° Le noyau se couche parallèlement à la membrane basale ; il s'enrichit en chromatine, devient opaque, légèrement irrégulier ;

5° Une *apparition de vacuoles* extrêmement nombreuses disséminées

dans toute la cellule, la criblant de trous à la façon d'une écumoire ; ces vacuoles sont souvent très volumineuses et donnent un aspect spon-

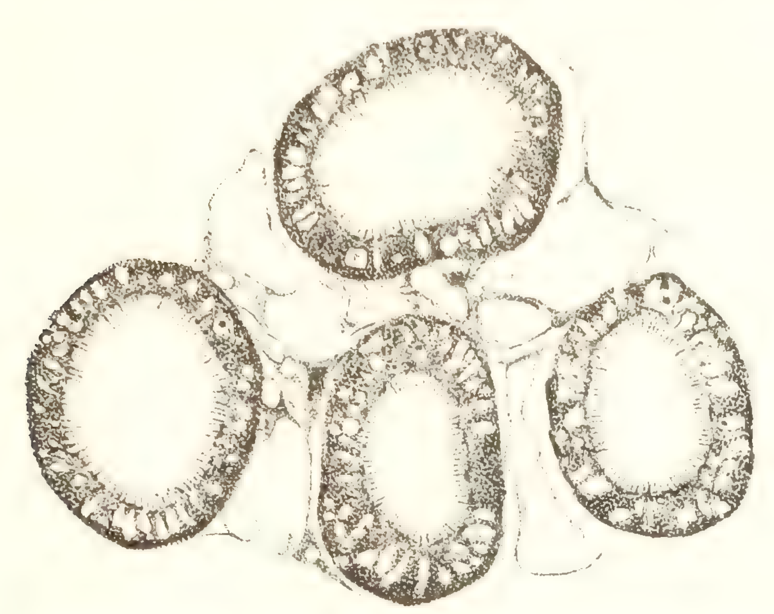


Fig. 20. — Rein du même animal (lapin) enlevé, une heure après injection de saccharose (Lamy, Mayer et Rathery).



Fig. 21. — Tubes contournés de rein de lapin traité par des injections répétées de saccharose : polyurie énorme et répétée. Même fixation et coloration que figure précédente. Oc. Zeiss comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

gieux au protoplasma. On peut quelquefois voir ces vacuoles se cantonner surtout dans la zone sus-nucléaire et former là comme une ligne claire continue, étendue à tout le tube.

Nous avons pu parfois voir de petites vacuoles s'insinuer à la base des brosses qu'elles écartaient ; il ne s'agissait nullement là de boules sarcodiques dilacérant la bordure ; ici, la bordure restait intacte ; entre deux éléments qu'elle écartait, s'immisçait une petite vacuole.

Bertelli a noté également dans les cellules en activité de nombreuses vacuoles.

L'apparition et surtout le volume et l'abondance des vacuoles semblent être fonction de la qualité de la substance excrétée, au moins en partie.



Fig. 22. — Tubes contournés de rein de lapin traité par des injections de pilocarpine : fixation au Van Gehuchten-Sauer (Col. hématoxyline ferrique, fuchsine acide) ; polyurie moyenne ; Oc. Zeiss comp. 12 ; Imm. hom. 1.5-1.30 (MAYER et RATHERY).

Bial, Cuenot, Mlle Lambertenghi, Turchini, Verne, donnent à la formation des vacuoles l'explication suivante : les vacuoles se forment lorsque la pénétration d'eau dans les cellules est plus rapide que son issue ; il en serait ainsi dans la diurèse caféinique, l'eau éliminée en abondance par suite de modifications circulatoires remplit la cellule rénale ; les bâtonnets disparaissent et on retrouve difficilement des mitochondries éparses. Par contre, dans la diurèse par action directe sur la cellule, celle-ci laisse passer l'eau, les bâtonnets basaux sont bien alignés, la brosse est très nette.

L'aspect décrit par Verne (1) est analogue à celui retrouvé par A. Mayer et R. Rathery chez le rat, le lapin et même le tupinambis teguixin ; cependant il estime que la brosse est peu nette. A. Mayer et F. Rathery ont toujours, au contraire, dans les cellules vacuolisées, noté des brosses fort bien séparées ;

6° Un *élargissement des espaces intertubulaires*. Les membranes basales des tubes contournés ne sont plus en contact et accolées comme normalement, mais séparées par des espaces clairs, de surface variable, dans lesquels on aperçoit, comme seuls éléments, quelques rares cellules étoilées assez semblables aux cellules conjonctives ;

7° *Quant à la structure fine du protoplasma cellulaire*, on constate les modifications suivantes : les bâtonnets ont disparu, les granulations fuchsinophiles sont tassées les unes contre les autres à cause des nombreuses vacuoles ; ils ont même tendance à disparaître.

(1) Verne constate sous l'influence des diurétiques une transformation des enclaves A (lipides non saturés) en enclaves B (lipides saturés).

Nous avons étudié précédemment les rapports entre les mitochondries et les grains de sécrétion d'une part, le rôle du vacuome, des grains de sécrétion et de l'appareil de Golgi de l'autre.



Fig. 23. — Tubes contournés de rein de lapin traité par injection intraveineuse de phosphate de soude ; grosse polyurie. Oc. Comp. Zeiss 1. Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

Polyuries répétées. — A. Mayer et F. Rathery (1) ont recherché ce que devenait la structure du rein lorsqu'on répétait un certain nombre de fois les injections de façon à obtenir des polyuries successives.

Si le rein est prélevé en pleine polyurie, aussitôt après la dernière injection de sucre, on constate un aspect semblable à celui trouvé au cours des grandes polyuries ; cependant certains tubes ont un protoplasma beaucoup plus clair, sans striations de Heidenhain, avec des limites cellulaires très nettes ; on note des îlots présentant de la cytolyse protoplasmique du deuxième degré.

Si le rein est prélevé 48 heures après la dernière injection de sucre, les tubes ont repris presque leur aspect normal : lumière étroite, tubes serrés les uns contre les autres, absence presque complète de grandes vacuoles. Toutefois, les stries de Heidenhain ne sont pas nettes ; certains tubes présentent des figures de cytolyse. Lorsque le prélèvement est fait 15 jours ou 3 semaines après la dernière injection, on constate des îlots de cytolyse du deuxième degré ; les tubes sont fermés, sans vacuoles ; les stries de Heidenhain n'ont pas encore reparu dans beaucoup de cellules.

(1) *Soc. Biol.*, 18 juillet 1908.

« On voit donc que, dans l'ensemble, les polyuries répétées, provoquées par injections intraveineuses, semblent amener dans les cellules rénales des modifications de deux sortes : d'une part, des modifications temporaires corrélatives de la polyurie et tout à fait semblables à celles que nous avons décrites au cours des sécrétions urinaires exagérées ; et, d'autre part, des modifications plus durables consistant en une modification générale de la structure cellulaire (disparition des stries de Heidenhain ; raréfaction des granulations). Nous ne saurions affirmer d'ailleurs si ces dernières modifications sont définitives. Quant aux lésions de cytolyse, nous ne sommes pas absolument autorisés à les considérer comme étant sous la dépendance de l'hypersécrétion elle-même ; on sait que de semblables lésions sont produites par le passage de solutions salines de forte concentration (phénomènes dits d'osmo-nocivité) et aussi de substances toxiques provenant de la désassimilation des tissus » (A. Mayer et F. Rathery).

Hickes et Mitchell ne retrouvent pas de modifications pathologiques des reins à la suite de polyurie expérimentale prolongée ; ils signalent cependant certains troubles sécrétoires.

II. Anurie. — L'étude histologique du rein en cas d'anurie est très difficile à faire ; il faudrait pouvoir examiner le rein d'un animal en état d'anurie réflexe. On peut priver des lapins de toute nourriture ou de toute boisson (Mayer et Rathery), ou obliger, comme Sauer, la grenouille à vivre hors de l'eau. Mais on peut se demander si, dans ces cas, des phénomènes pathologiques ne surviennent pas. A. Mayer et F. Rathery ont noté, chez le lapin privé de toute nourriture et de toute boisson, deux ordres de phénomènes :

Durant les deux premiers jours, l'urine est rare ; les tubes sont fermés, les cellules hautes, les stries de Heidenhain nettes et les vacuoles manquent complètement ;

Les jours suivants, surviennent des phénomènes évidemment pathologiques et on constate nettement des lésions de cytolyse (A. Mayer, Rathery et Schaeffer).

Takaki a décrit des altérations chez les animaux privés de toute boisson.

On a essayé d'utiliser, dans le but que nous étudions, les reins des animaux hibernants (A. et R. Monti, Baroncini et Beretta, Ferrata).

Comme le fait avec raison remarquer Policard, il est difficile de tirer de ces observations chez les hibernants des conclusions valables pour les mammifères ordinaires. Le rein des animaux hibernants semble, pendant le sommeil, fonctionner comme *rein d'accumulation* ; au retour de l'activité, son régime change, et il devient *rein d'élimination*.

Conclusions. — Si l'histo-physiologie de la sécrétion rénale est encore loin d'être aujourd'hui définitivement élucidée, il existe cepen-

dant toute une série de données histologiques précieuses et qui semblent maintenant définitivement admises.

Les travaux récents ont permis aussi de réfuter une série de théories basées sur des examens histologiques défectueux.

Les théories cellulaires de la sécrétion rénale peuvent être rangées en trois grands groupes :

1° La *théorie par fonte cellulaire*. — Admise autrefois par Bouillot, Altmann, Simon, Sjobriny, elle a été reprise plus récemment par Retterer et Lelièvre, Dalous et Serr. La cellule rénale desquamant, il se formerait une série de boules sarcodiques, de débris protoplasmiques, de vésicules. Cette théorie est actuellement abandonnée par tous les histologistes ; elle est manifestement basée sur des méthodes de fixation insuffisantes. Disse eut le grand tort de croire à la disparition de la brosse.

2° La *théorie n'admettant que des variations de volume* du protoplasma et de la lumière.

Cette théorie a été surtout émise par Sauer qui eut le très grand mérite de montrer ce qu'avait d'illusoire la théorie par fonte cellulaire. Les recherches de Sauer sont exactes, mais incomplètes ; avec la technique, excellente du reste mais insuffisante, qu'il employait, et surtout avec les procédés d'expérimentation dont il se servait, toute une série de modifications cellulaires lui sont demeurées inaperçues.

3° La théorie admettant à la fois *des variations de forme et de volume du protoplasma, et des variations fines de structure.*

Cette théorie aboutit aux conclusions suivantes :

a) *L'alternance fonctionnelle des tubes urinifères* ; ce phénomène sur lequel A. Mayer et Rathery, Castaigne et Rathery ont insisté il y a plus de 30 ans, a été revu par True et réétudié récemment par Mitacek. Il est intéressant de le comparer à la disposition insulaire des lésions dans les néphrites ;

b) Les variations de hauteur du protoplasma et du volume de la lumière, le tube hypersécrétant ayant un protoplasma très bas et une lumière volumineuse ;

c) La constance de la présence de la bordure en brosse à toutes les périodes de la sécrétion rénale, contrairement à ce que pensaient Disse et bien d'autres ;

d) L'existence de vésicules dans le protoplasma.

Meves pense que les grains gagnent la cellule de la base à son sommet en se transformant en vésicules. Gurwitsch croit à l'existence à la base de la cellule, de grains lipoïdes et au sommet de vésicules à cristalloïdes ; il se basait sur la théorie d'Overton qui admettait que les vacuoles à contenu lipoïde jouissaient de pouvoirs dissolvants considérables pour certaines substances. Trambusti pense que des vésicules peuvent se vider à l'intérieur du tube, celles-ci accolées entre elles contribueraient à former la bordure en brosse (ceci est inacceptable).

Prenant, Henschen se rangent à l'opinion de l'existence de vésicules

intracellulaires ; nous avons vu que les expériences de Lamy, A. Mayer et Rathery aboutissent aux mêmes conclusions ;

e) Des *variations d'aspect dans la structure fine du protoplasma*. — Ribadeau-Dumas admet que les filaments ergastoplasmiques s'essaiment en bâtonnets. C'est, du reste, à cette conclusion qu'ont abouti A. Mayer et Rathery qui décrivent un essaimage des bâtonnets en grains. Takaki est du même avis : il ne s'agit nullement là, comme l'écrit Policard, d'une réaction pathologique « surtout fréquente dans la *tuméfaction trouble* » ; rien, du reste, n'est moins caractérisé que ce vieux terme de tuméfaction trouble, et, d'autre part, l'essaimage des grains est bien différent de ce que A. Mayer et Rathery ont décrit comme premier stade de l'homogénéisation ; dans ce premier stade, les bâtonnets ont bien disparu, mais ils sont remplacés par des granulations très volumineuses et l'aspect est tout différent de celui noté sur les cellules des tubes contournés hypersécrétants.

Turchini pense que les granulations ont une origine chondrosomique et proviennent des bâtonnets. Verne se rallie à cette opinion et croit que la forme en bâtonnet est due au passage d'un liquide aqueux à travers la cellule.

Certains auteurs, avec Gurwistch, admettent l'existence de grains ou vacuoles de ségrégation où se concentreraient les matériaux étrangers dissous. Renaut, Regaud et Policard ont retrouvé chez certains animaux ces grains de ségrégation ; malheureusement, ceux-ci sont loin d'être constants dans la série animale.

Nous nous étendrons plus loin sur les phénomènes d'athrocytose de Pol Gérard et Cordier. Nous nous contenterons ici d'indiquer que pour eux les grains de sécrétion sont des grains de résorption résultant de l'athrocytose d'une substance ayant filtré au glomérule et dont le diamètre particulier est d'environ 20 A. Ces phénomènes d'athrocytose peuvent s'accompagner de phagocytose ;

f) Un élargissement des espaces intertubulaires.

Certains auteurs considèrent que les tubes contournés présentent deux segments différents non pas tant comme structure apparente que comme fonction. Le segment le plus près de la capsule serait seul doué de propriétés sécrétantes (Suzuki). Certains partisans du rôle de réabsorption des tubes pensent que le segment le plus près des calices serait doué seul de cette propriété, l'autre jouissant seul de la propriété sécrétoire.

Turchini admet une double fonction pour la cellule à brosse :

Une fonction sécrétrice : dans la région initiale ;

Une fonction pexique dans la partie distale.

Un certain nombre de physiologistes tendent aujourd'hui à admettre des localisations différentes sur le tube contourné en ce qui concerne les substances à sécréter ou à réabsorber (*voir Chapitre Sécrétion rénale, p. 714*) ; certains même comme Defrise décrivent des modifications structurales.

B. **Modifications histologiques corrélatives des variations qualitatives de la sécrétion rénale.** — La cellule sécrète l'urine, elle retire du milieu intérieur les divers matériaux qu'elle va éliminer par l'urine. Qu'on admette que la cellule rénale résorbe certaines substances filtrées par le glomérule et contenues dans les tubes, ou qu'elle les puise toutes directement dans le sang par l'intermédiaire des espaces intertubulaires ; le *rôle de la cellule rénale reste capital.*

Il est malheureusement bien délicat d'étudier les rapports entre les sécrétions des diverses substances contenues dans l'urine et l'état morphologique de la cellule rénale.

Le mécanisme général de la sécrétion rénale comporte des phénomènes intracellulaires qu'il serait intéressant de pouvoir étudier histologiquement ; on peut aborder cette étude de deux façons ; d'une part, il faudrait dissocier les divers actes de la sécrétion rénale et, tout en exagérant expérimentalement la sécrétion d'une des substances normalement contenues dans l'urine, rechercher les modifications cellulaires semblant dépendre de cette sécrétion. D'autre part, on pourrait étudier l'élimination par le rein de substances étrangères (matières colorantes). Nous allons rapidement exposer les résultats obtenus par ces deux méthodes expérimentales.

1° Modifications corrélatives a la sécrétion de substances normalement contenues dans les urines. — a) *Éliminations simultanément abondantes en eau et en cristalloïdes.* — L'injection intraveineuse de fortes doses de sucres, de sels, d'urée, amène chez le chien et le rat des polyuries aqueuses très abondantes et une élimination notable de la substance injectée. Les figures obtenues sont analogues à celles décrites au cours des grandes polyuries.

b) *Élimination considérable d'eau, tenant peu de cristalloïdes en solution.* — On peut produire de telles éliminations en faisant ingérer à la sonde aux animaux de grandes quantités d'eau (A. Mayer et Rathery).

Le protoplasma cellulaire syncytial est alors très bas ; les striations basales de Heidenhain sont écartées ; on ne trouve que de très rares vacuoles, la lumière du tube est large ; les espaces intertubulaires sont élargis.

Il semble donc que le tube contourné joue un rôle actif dans la sécrétion de l'eau. Sobieransky pense que ces modifications peuvent s'expliquer par une résorption de l'eau par les cellules.

En tout cas, il semble bien qu'il faille abandonner aujourd'hui l'hypothèse ancienne qui attribuait au seul glomérule la propriété de sécréter l'eau de l'urine.

c) *Élimination abondante en cristalloïdes, mais pauvre en eau.* — A. Mayer et Rathery ont montré qu'en injectant de petites doses de sucres, de sels (sulfate, phosphate de soude, chlorure de sodium), d'urée dans les veines, l'élimination de ces substances se produit, mais l'élimination aqueuse manque. On constate dans ces cas que la lumière du

canal est plus large qu'à l'état normal ; elle l'est moins que dans les injections massives. Les espaces intertubulaires sont aussi bien moins dilatés. Par contre, les cellules sont *bourrées de vacuoles*.

Nous étudierons plus loin les modifications de structure propres à l'élimination de certaines substances normalement renfermées dans l'urine.

2° Modifications corrélatives a l'élimination des matières colorantes par le rein. — Cette question sera traitée dans son ensemble au chapitre concernant le mode d'élimination des colorants par le rein.

ANSE DE HENLE

L'anse de Henle, qui fait suite aux tubes contournés, descend droit dans la substance corticale, s'engage plus ou moins dans la pyramide de Malpighi, y forme une boucle et remonte dans la substance corticale pour se continuer avec les segments intermédiaires de Schweigger-Seidel.

Constitution. — L'anse de Henle présente donc à étudier une branche descendante, une boucle et une branche ascendante.

La branche descendante ou branche grêle se continue insensiblement avec le tube contourné ; la diminution du diamètre extérieur du tube s'accuse insensiblement. La boucle est entièrement formée par l'anse grêle.

L'anse ascendante est constituée au début par un tube étroit, s'élargissant progressivement pour se continuer avec le segment *intermédiaire*.

Cette anse est donc engagée en plein tissu conjonctif, tandis qu'en amont et en aval, tube contourné et segment intermédiaire, les espaces intertubulaires sont occupés exclusivement par les capillaires sanguins.

La longueur du segment grêle est fort variable ; le facteur le plus important qui influerait sur celle-ci serait, pour Huber, le facteur embryogénique ; tous les systèmes glomérulo-tubulaires d'un rein ne sont pas contemporains ; les premiers formés auraient des anses plus accusées et plus longues que les derniers constitués. Peter distingue ainsi des systèmes glomérulo-tubulaires à anses courtes et à anses longues ; chez l'homme, la branche grêle paraît avoir de 0 mm. 25 à 5 millimètres.

Structure. — La branche grêle et l'anse ont une structure identique ; la branche ascendante a la même structure que le segment intermédiaire ; nous étudierons donc ici seulement la structure de la branche

grêle, reportant le lecteur, pour l'anse ascendante, à ce que nous dirons de la structure du segment intermédiaire.

La section transversale d'une anse grêle peut être facilement confondue avec celle d'un capillaire.

La membrane basale est très épaisse (Ruhle) et sans la moindre crête interne.

L'épithélium est composé de cellules claires, très plates (endothéliformes), aux limites bien nettes ; le protoplasma est clair, vitreux ; Sjobriny n'y signale aucune granulation ; Renaut et Dubreuil y ont retrouvé cependant de rares chondriomites transversaux ; nous nous rangerions volontiers à cette opinion, et nous pensons qu'on peut y observer des granulations fines fuchsinophiles. Le noyau, volumineux, riche en chromatine, fait hernie dans la lumière ; il renfle la cellule à ce niveau. Gross a fréquemment retrouvé de la graisse dans la cellule ; elle ne semble cependant pas y être fréquente. Mulon l'a également notée, il s'agit surtout de graisse labile. Une cellule peut occuper plus de la moitié d'une coupe transversale du tube (Zimmermann) ; parfois, au contraire, on note un assez grand nombre de cellules sur cette coupe transversale. On ne constate ni striation basale ni bordure en brosse. La lumière n'est jamais absolument cylindrique.

Rôle du segment grêle. — Le segment grêle présente chez les mammifères un développement très particulier ; il existerait chez tous les vertébrés. Pol Gérard estime que même chez l'homme il est inconstant : en tout cas, sa longueur dans un même rein varie de néphron à néphron. Chez l'embryon humain, Policard a montré que l'aplatissement des cellules de cette partie spéciale du tube urinaire se produit juste au moment où s'aplatissent les cellules du glomérule vasculaire.

L'épithélium de la branche grêle se montre toujours relativement respecté dans les néphrites aiguës (Renaut, Castaigne et Rathery) ; il répond probablement à une forme peu active de l'épithélium émulgent (Renaut). Certains partisans de la réabsorption tubulaire admettent que ce phénomne de concentration serait particulièrement marqué au niveau de la branche grêle. Pol Gérard fait remarquer que cette vue est purement hypothétique.

Il estime que « sans vouloir refuser toute fonction à ce segment, on peut considérer son rôle comme accessoire ».

Tel ne paraît pas être l'avis de A. Policard qui reconnaît qu'actuellement nous ne sommes pas fixés sur ses fonctions.

SEGMENT INTERMÉDIAIRE DE SCHWEIGGER-SEIDEL

Ce segment se continue avec la branche ascendante de Henle qui possède une structure identique à lui ; c'est pour cette raison que Policard réunit, à tort selon nous, ces deux parties du tube urinaire.

Ce segment décrit des flexuosités nombreuses au niveau de la couche corticale ; on le considérait autrefois comme situé uniquement à la périphérie de l'écorce ; il ne semble pas que son siège soit aussi exclusif (Stoerk et Huber).

Ce segment intermédiaire, contourné comme le tubulus contortus, présente comme lui des rapports intimes et immédiats avec les capillaires.

On a décrit des appendices en caecum au segment intermédiaire (Stoerk), mais ils n'ont été que rarement retrouvés. Regaud et Policard ont signalé ce fait très intéressant que, chez les ophidiens, le segment intermédiaire présentait une structure différente chez le mâle et chez la femelle.

STRUCTURE. — Le tube est formé d'une membrane *basale* tout à fait analogue à celle des tubes contournés avec des crêtes. Cette membrane est revêtue par une seule assise de *cellules cylindriques*.

Ces cellules sont un peu moins hautes que celles du segment à bordure striée, tout en restant plus hautes que larges ; Renaut les décrit comme inclinées comme les tuiles d'un toit ; à l'exemple de Policard, nous avons rarement noté cet aspect ; les limites cellulaires sont assez nettes au moins jusqu'au tiers inférieur de la cellule (Sjobriny).

Ces cellules ressemblent beaucoup à celles des tubes contournés : elles sont assez fragiles, tout en l'étant moins que ces dernières ; comme elles, elles renferment des *bâtonnets* : ceux-ci sont cependant un peu différents de ceux des cellules des tubes contournés ; mais, fait capital, elles s'en différencient par l'absence de *bordure en brosse*.

Les bâtonnets fuchsinophiles sont très nets (Heidenhain, Kolliker, Von der Stricht, Rothstein, Landauer, Sjobriny, Policard et Mawas (1), A. Mayer et Rathery) ; ils n'occupent cependant que la moitié externe de la cellule ; ils sont donc *plus courts* que ceux des tubes contournés ; ils seraient plus trapus (Rothstein), plus résistants aux altérations cadavériques, et présenteraient certains caractères histochimiques spéciaux [électivité plus marquée pour l'hématoxyline ferrique (Policard), électivité pour le violet de méthyle (Renaut)]. Souvent on constate également des granulations fuchsinophiles. Le noyau, très riche en chromatine, occupe le milieu de la cellule.

Quant aux enclaves, elles sont mal connues. Zimmermann a décrit dans la région basale des masses colorables en bleu-noir par l'hématoxyline ferrique ; les enclaves lipoïdes seraient fréquentes (Policard). Gross estime que la graisse y est abondante.

Bouin insiste sur ce fait qu'on se rend compte du rôle sécréteur du tube contourné à bordure striée mais on ignore le rôle du segment intermédiaire et de la branche large de Henle ; or, il est probable qu'ils doivent posséder une fonction spéciale dans la sécrétion urinaire.

(1) *Bibl. Anat.*, 1906, t. XV.

Pour Feyel (1), la pièce intermédiaire comprend en général dans la série animale, mais non constamment, deux segments : un premier avec comme appareil mitochondrial les bâtonnets de Heidenhain et un deuxième formé de deux types cellulaires : cellules de revêtement devenant muqueux chez certains animaux, les autres avec un chondriome filamenteux, mais de polarité cytologique inverse de celle des cellules à bordures en brosse ; ce sont les cellules spéciales de Feyel, abondantes chez la grenouille et la souris, peu développées chez le cobaye, et qui auraient pour rôle de résorber les chlorures.

J. Azeune attribue le rôle accessoire d'élimination pour l'eau au segment à bâtonnets sans bordure striée (grenouille) (2).

Variations fonctionnelles (segment intermédiaire, branche ascendante de Henle).

R. Heidenhain trouva dans la branche large de l'anse de Henle du carmin d'indigo ; il semble que la pièce intermédiaire de Schweigger-Seidel puisse également être le siège accessoire de l'élimination des matières colorantes ; la même conclusion devrait être admise, d'après les expériences de J. Courmont et André, en ce qui concerne l'élimination des corps puriques.

A. Mayer et Rathery ont constaté des vacuoles au cours des polyuries provoquées et une augmentation de volume des grains fuchsinophiles, de même une certaine augmentation de volume de la lumière.

Pour Okkels, en utilisant la méthode argentique de da Fano, il existerait des modifications physiologiques de structure en cas de diurèse provoquée.

Suzuki considère le segment à bâtonnets comme ayant une fonction distincte du segment à brosse ; il résorberait l'eau.

Feyel pense que le premier segment de la pièce intermédiaire intervient dans la sécrétion de l'urée et son deuxième par ses cellules spéciales dans la résorption des chlorures. Il pense également que le premier segment de la pièce intermédiaire joue un rôle important dans la résorption de l'eau.

CANAUX COLLECTEURS

Ils s'étendent depuis le segment intermédiaire, au niveau duquel existerait, pour certains auteurs, une portion rétrécie ou col, jusqu'au sommet de la papille. Tout à fait à leur origine, ils sont logés dans le labyrinthe. Ils sont parfois, en ces points, légèrement contournés et terminés en arc (région des arcades de Peter). Issu de la réunion de

(1) Feyel. *Thèse Paris*, 1935.
(2) *Réunion biol. Barcelone*, octobre 1914.

deux ou trois segments intermédiaires, le tube excréteur passe dans la pyramide de Ferrein (rayon médullaire), puis pénètre dans la substance médullaire et prend le nom de *tube de Bellini* ou *tube droit*.

Au niveau de la papille, les tubes droits sont très réduits de nombre, car ils se jettent les uns dans les autres, s'ouvrant à angle aigu « suivant les lois d'une dichotomie fausse rétrograde » (Policard). Devenus canaux papillaires, ils s'ouvrent au nombre de 15 à 20 dans chaque papille (Gross), dans les calices du bassinet par autant de pores.

Structure. — Tout canal collecteur présente la même structure. Bien plus résistantes à la cadavérisation, bien plus faciles à fixer, les cellules du tube collecteur se reconnaissent aisément. La lumière du tube est large et sans aucun élément. La membrane basale est une vitrée homogène (Renaut et Dubreuil).

Les cellules sont cubiques [prismatiques au niveau des canaux papillaires (Disse, Zimmermann)] ; les limites cellulaires sont bien nettes ; elles apparaissent claires sans striation basale et sans bordure en brosse.

Renaut et Dubreuil distinguent dans le protoplasma cellulaire une partie périphérique, imprégnée diffusément de matières colloïdes et prenant une teinte noire enfumée de lavis d'encre de Chine avec l'acide osmique, et une partie centrale claire.

On décrit dans ce protoplasma :

a) Des filaments mitochondriaux pouvant affecter, pour Benda, la disposition en bâtonnets ; retrouvé par Renaut et Dubreuil, ce dispositif se présente plutôt, pour A. Mayer et Rathery, sous forme de granulations très fines ;

b) Des enclaves lipoïdes rares (Renaut et Dubreuil, Mulon) ;

c) Du glycogène ; ce dernier a été retrouvé par Abeles, Ehrlich, Barfurth ; en tout cas, le glycogène n'existerait dans le rein qu'au niveau des tubes collecteurs ;

d) Des vacuoles colorables par le rouge neutre, siégeant surtout dans la région supranucléaire et renfermant à leur centre un grain albuminoïde de ségrégation ;

e) Des enclaves signalées par Zimmermann, siégeant au voisinage du noyau et colorées en bleu par l'hématoxyline ferrique.

Le *noyau* est unique, parfois double ; il existerait des variations de chromaticité entre les noyaux des cellules d'un même tube. Toutes les cellules renferment un appareil centrosomique (Disse) comprenant deux corpuscules centraux réunis par un même filament se prolongeant vers l'intérieur du protoplasma (fil interne) et vers l'extérieur jusque dans la lumière (fil externe).

Muron et Steiger ont décrit dans les tubes collecteurs, en dehors des cellules précédentes, un autre type de cellules, de forme biconcave, foncées, réduisant énergiquement l'acide osmique ; elles siégeraient entre les cellules claires ; J. Renaut les a dénommées cellules pyramidales. S'agit-il là de simples cellules de remplacement ou ces éléments pos-

sèdent-ils une signification glandulaire ? Cette dernière hypothèse semble peu probable, comme l'a montré Steiger.

Fevel décrit deux types de cellules dans le tube collecteur : les cellules banales de revêtement, fréquemment muqueuses, et les cellules *spéciales* analogues à celles retrouvées dans la deuxième pièce du segment intermédiaire.

Variations fonctionnelles. — Elles paraissent à peu près nulles ; les cellules des tubes collecteurs ne présentent aucune modification notable au cours des polyuries provoquées : Renaut et Dubreuil, Sauer, Baroncini et Baretta, A. Mayer et Rathery leur dénient toute action sécrétrice réelle. Seul Ribbert admet qu'au niveau des canaux droits se ferait une résorption des constituants de l'urine. A. Mayer et Rathery ont constaté parfois dans les polyuries provoquées une augmentation de volume de la lumière tubulaire, une raréfaction des fines granulations protoplasmiques et quelques vacuoles.

B. — SYSTÈME VASCULO-CONJONCTIF

Vaisseaux. — A la limite de la substance médullaire et de la substance corticale, artères et veines forment une série d'arcs dont la convexité regarde la substance corticale et y projette les vaisseaux interlobulaires, tandis que la concavité regarde la substance médullaire et y envoie les artères droites.

Les *artères interlobulaires* montent droit dans la substance corticale, émettant latéralement les branches afférentes du glomérule. Celles-ci (1), après avoir formé le bouquet glomérulaire, constituent l'artère efférente qui se change bientôt en un simple capillaire artériel venant contribuer à former le vaste réseau des capillaires intertubulaires. L'artère intertubulaire, parvenue à la capsule du rein, se résout en deux branches glomérulaires dont les glomérules émettent une branche artérielle efférente qui se termine par un réseau de capillaires superficiels tributaire des étoiles de Verheyen.

Les *artères droites* descendent dans la pyramide de Malpighi en prenant l'aspect d'une « queue de cheval » (Renaut) et se résolvent en de grands capillaires à mailles allongées dans le sens des tubes collecteurs et des anses de Henle. Les artères droites sont remarquables par le peu de développement de leur couche musculaire.

(1) Oberling a décrit un appareil cellulaire spécial, situé autour de l'artère afférente : les cellules forment une gaine ou « housse ». Ces cellules interviendraient dans la régulation de la pression sanguine locale.

Toutes les *veines* du parenchyme rénal aboutisesnt à la convexité de l'arc veineux situé à la base de la pyramide de Malpighi (veines interlobulaires et veines droites). Ces veines présentent des anastomoses importantes avec les veines de la circulation générale, notamment par les veines sous-capsulaires et les étoiles de Verheyen.

Les *lymphatiques* ne se rencontrent que le long des artères intertubulaires et dans la papille ; ils font absolument défaut entre les tubes contournés (Renaut).

Milles, Muller et Petersen, en injectant dans l'aorte liée au-dessous de l'émergence des artères rénales une suspension d'oxychlorure de bismuth, a obtenu après 5 à 10 minutes d'excellentes radios montrant la disposition générale des vaisseaux rénaux.

Tissu conjonctif. — Le tissu conjonctif existe dans la papille et dans la tige connective centro-lobulaire de la pyramide de Ferrein. En suivant les vaisseaux interlobulaires, ce tissu conjonctif diffus s'étale à la périphérie du lobule et embrasse la capsule de Malpighi. Par contre, dans la portion moyenne du lobule formé par les tubes contournés, il n'y a pas normalement de tissu conjonctif et *les tubes sont directement en rapport avec les capillaires.*

Le tissu conjonctif entourant les tubes collecteurs et l'anse grêle présente des caractères très particuliers : Renaut et Dubreuil (1) ont insisté sur le type très embryonnaire qu'il revêtait même chez l'adulte. « Les cellules sont toutes, et sans exception, rhagiocrines, comme l'épreuve du rouge neutre le démontre du premier coup. »

Goormaghtigh note la structure spéciale des capillaires favorisant au maximum les échanges.

On a constaté chez certains animaux (poissons) que le tissu rénal est entouré et parfois noyé dans du tissu lymphoïde. Verne, chez les lophobranches, retrouve ce tissu entre les canalicules urinaires. Ces amas lymphoïdes sont composés d'un tissu réticulé et d'éléments libres, et leur texture ressemble à celle de la rate (Verne, M. C. Drzewin) (2). Les éléments cellulaires sont représentés exclusivement par des mononucléaires fonctionnant comme des macrophages et des lymphocytes (Policard et Mawas-Audigé-Verne). Audigé chez certains téléostéens signale la présence de leucocytes dans la paroi des canalicules urinaires et il fait jouer à ce processus un rôle important dans la destruction des cellules rénales usées ; lorsque le glomérule se développe, le tissu lymphoïde se réduit considérablement. Verne pense que l'abondance du tissu lymphoïde est déterminée par le ralentissement de la circulation (rein à type veineux). Le tissu lymphoïde serait un foyer d'érythrolyse (Policard et Mawas, Audigé, Verne).

(1) *C. R. anat. des anatomistes*, 9e réunion, Lille, 1907.
(2) *Th. Sc. nat. Paris* et *Arch. Zool. exp. et gén.*, 1911-1912 ; *Arch. Anat. micr.*, t. XIII.

COMPOSITION CHIMIQUE DE LA CELLULE RÉNALE

A. Mayer et Schaeffer, au cours de leurs travaux (1) sur les constantes cellulaires, ont été amenés à étudier la composition chimique du tissu rénal, en même temps que celle d'autres tissus. Leurs recherches ont surtout porté sur la teneur en cholestérol, acides gras, phosphore lipoïdique et eau.

CHOLESTÉROL. ACIDES GRAS. COEFFICIENT LIPOCYTIQUE. — A. Mayer et G. Schaeffer ont recherché la teneur en cholestérol et en acides gras (indices lipocytiques) du tissu rénal et le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ (*coefficient lipocytique*).

Les calculs sont rapportés à 100 grammes de *tissu sec* et exposés en gramme. Nous donnons ici des moyennes :

	Acides gras	*Cholesterol*	*Cholesterol / Acides gras*
	—	—	—
Chien.	11,98	1,24	10,5
Lapin.	11,93	1,53	13,3
Cobaye	13,9	1,09	7,8
Pigeon	17	1,5	9,1
Anguille.	18,4	1,32	7,1

D'une façon générale la teneur en cholestérol est un indice caractéristique de l'organe considéré chez un même individu, la teneur en acides gras, par contre, n'a pas la même valeur mais elle peut constituer un très bon indice des différentes espèces animales.

Le coefficient lipocytique est spécifique des tissus, il est de 10 pour le rein, de 6 pour le foie, de 2 pour le muscle.

Ces lipoïdes sont des constituants permanents et fondamentaux du protoplasma cellulaire ; normalement les teneurs en acides gras et en cholestérol (indice lipocytique) sont très fixes ; les écarts individuels sont peu marqués. M[lle] Weill a montré que pour le rein, contrairement à ce qui existe pour le foie, chez les poïkilothermes, la teneur en acides gras et en cholestérol est assez fixe.

Achard, Bariéty, Codounis et Hadjigeorges trouvent dans le tissu rénal du chien (2) :

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1913-1914.

(2) Exprimé en *tissu frais* pour 100 grammes.

Lipides totaux (1) : 3 à 4 grammes o/o, avec des chiffres extrêmes de 0,72 à 9 o/o ;

Cholestérol : 0,10 à 0,33 o/o ; moyenne : 0,20 o/o.

Acides gras : 0,66 à 6,06 o/o ; moyenne : 3,4 o/o.

Coefficient lipocytique : 6 à 7.

Jean Verne (2) distingue : *enclaves A :* se colorant par le Soudan et le Scharlach, prenant une teinte rose ou mauve par le bleu de Nil. Elles réduisent l'acide osmique et prennent dans la réaction de Nadi une teinte bleue caractéristique : ce sont surtout des graisses neutres ; des lipides non saturés ; *enclaves B :* ne fixent ni le Soudan ni le bleu de Nil, ne réduisent pas l'acide osmique, leur réaction caractéristique est la coloration violette qu'elles prennent en traitant les coupes par l'acide fuchsine-sulfureux (réaction de Feulgen-Verne). Il s'agirait de lipides saturés. Pour Verne, les lipides dans le rein traversent un véritable cycle passant de l'état A à l'état B. Les carnassiers, le porc, l'homme, ont des reins riches en ces formations ; ceux des rongeurs, des ruminants et des solipèdes sont pauvres au contraire en lipides.

Verne admet que ces enclaves lipidiques chez le chien sont élaborées puis transformées.

Chez les animaux surrénalectomisés, tous les auteurs décrivent dans le rein une augmentation des lipoïdes.

Hartmann, Mac Arthus, Gouin et M. Donato, après surrénalectomie du chat, constatent une accumulation importante des lipoïdes dans les tubes contournés.

Mac Arthus, Dean et Hartman, chez le rat, notent après surrénalectomie :

Une augmentation des acides gras libres de 110 o/o ;

Une augmentation des acides gras volatils de 184 o/o ;

Une augmentation du cholestérol de 77 o/o.

Phosphore lipoïdique. — Quant au *phosphore* lié aux lipoïdes, A. Mayer et Schaeffer ont constaté que pour un même organe (rein), la teneur en phosphore lipoïdique est la même chez les divers animaux examinés ; elle est caractéristique de l'organe (pourvu qu'on rapporte au poids humide des tissus et non au poids sec). Nous donnons des moyennes.

		Cholestérol / *Phosphore lipoïdique*
		—
Chien	1,25	2,29
Lapin	1,25	2,85
Cobaye	1,48	1,70
Pigeon	1,48	2,34
Anguille	1,52	2,44

Le phosphore est plus abondant dans le rein et dans le foie que dans le muscle.

(1) *Soc. Biol.*, 23 juillet 1932, t. CX, p. 1294.

(2) *Bulletin Histologie appliquée*, décembre 1936, t. XIII, n° 10 ; *id.*, t. XIV, décembre 1937, n° 10 ; *Bull. Assoc. Anat.*, 21-25 mars 1937, juillet-août-septembre 1937.

A. Mayer et Schaeffer constatent que le rapport $\frac{\text{acide gras}}{\text{phosphore}}$ est plus grand dans le tissu rénal qu'il ne l'est dans les phosphatides connus ; cependant cette différence est moins marquée pour le rein que pour le muscle en général (sauf certaines exceptions), et le foie de l'anguille et du pigeon.

Chez l'animal surrénalectomisé, le P total dans le tissu rénal est diminué de 27 o/o.

Soufre. — La cellule rénale renfermerait du *soufre* : 2 o/oo (notablement moins que dans le foie et surtout la surrénale).

A. Blanchetière et Léon Binet ont dosé le glutathion dans le rein (voir plus loin).

Urée. — Brandt, Rehberg et Blem retrouvent l'urée dans le rein sous deux formes :

L'urée libre dissoute dosable par le xanthydrol ;

L'urée combinée non diffusible détruite par l'uréase non précipitable par le xanthydrol.

Eau. — La teneur moyenne en eau du tissu rénal est de 75 à 77 pour 100 grammes de tissu frais.

Le rein dans l'ordre d'imbibition des tissus se place de la façon suivante : poumon et cerveau, rein, muscle, foie.

L'imbibition des tissus est d'autant plus grande que :

$$\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}} \quad \text{et} \quad \frac{\text{cholestérol}}{\text{P. lipoïdique}}$$

est plus élevé.

Si on étudie en outre l'imbibition du tissu rénal, on constate les phénomènes suivants :

a) *Eau distillée.* — L'imbibition maxima du tissu rénal plongé dans l'eau distillée se chiffre ainsi :

Chien.	678	pour 100 gr. de tissu sec à 15°-18°.
Lapin.	829	
Pigeon	576	
Moyenne	692	

Cette moyenne est moins élevée que pour le poumon, plus élevée que pour le foie. Ce pouvoir d'imbibition est proportionnel au *coefficient lipocytique*.

b) *Solutions salines.* — Si on étudie l'imbibition dans l'eau chargée d'électrolytes, on constate, en utilisant des solutions salines de plus en plus concentrées, que cette imbibition diminue d'autant plus que le coefficient lipocytique est plus élevé. Pour aucun tissu, la chute d'imbibition n'est directement proportionelle à la seule pression osmotique

du milieu, à la concentration en électrolytes. Il y a *interaction* entre les deux facteurs de la teneur en eau : concentration en électrolytes du milieu et teneur des tissus en lipoïdes.

L'imbibition des tissus varie avec la concentration du milieu et, dans l'ensemble, quel que soit l'électrolyte, diminue avec elle.

Les différents ions agissent inégalement sur un même tissu pour diminuer son imbibition maxima par l'eau.

Le *Ca* aurait pour le rein une action empêchante très marquée, comme pour le muscle et le cerveau (mais moins cependant que pour eux) ; il diminuerait la liaison des lipoïdes et par suite celle du gel protoplasmique avec l'eau. Ce rôle particulier est en rapport avec la composition des tissus en lipoïdes.

Le tissu rénal renfermerait normalement 7 milligrammes o/o de *Ca*.

Collip a montré que sous l'influence de l'extrait parathyroïdien, le *Ca* du rein s'élève considérablement (200 mgr. o/o).

Parhon et Cahane, après injection d'extrait parathyroïdien, constatent simplement une légère augmentation de Ca dans le rein.

Les ions H pour le rein, comme pour le cerveau, le poumon, le foie mais inversement à ce qui existe pour le muscle, diminuent l'imbibition maxima.

A. Mayer et Schaeffer concluent que les lipoïdes agissent comme facteurs limitatifs de l'imbibition par l'eau. Le cholestérol agit pour rendre les lipoïdes pénétrables par l'eau et pour diminuer la restriction à l'imbibition que déterminent les composés d'acide gras.

Les constatations d'A. Mayer et Schaeffer présentent, en ce qui concerne la physiologie rénale, un très grand intérêt. L'étude des variations de la teneur de la cellule rénale en ses différents constituants au cours des divers actes de la sécrétion urinaire, fournira sans doute des renseignements de premier ordre en ce qui concerne le mécanisme intime de cette sécrétion et le rôle de la cellule.

A. Mayer, Schaeffer et Rathery ont étudié les modifications de structure corrélatives au changement d'aspect cytologique de la cellule.

Ils se sont adressés à des modifications d'ordre pathologique et ont cherché à observer s'il existait un parallélisme entre les changements d'aspect de la cellule et sa structure chimique. Leurs travaux (1) ont porté surtout sur le foie ; cependant certaines recherches inédites concernaient le rein. De leurs études ils ont pu émettre les conclusions suivantes :

Les mitochondries constituent un aspect morphologique conditionné par l'équilibre physico-chimique existant dans le protoplasma entre les protides solubles et les lipoïdes peu miscibles avec l'eau. Dans leur constitution entrent des composés d'acides gras non saturés ; les caractères de solubilité les rapprochent des phosphatides. Il est donc vrai-

(1) *J. Path. gén.*, 1914.

semblable que ces mitochondries représentent pour une part les lipoïdes phosphorés à acides gras non saturés existant dans la cellule ou précipités par les réactifs.

Ces mitochondries doivent probablement avoir un rôle général dans les processus d'auto-oxydation dont la cellule est le siège.

Les lésions de la cellule caractérisées par de la cytolyse correspondent à *un abaissement dans la concentration en lipoïdes phosphorés*, abaissement d'autant plus marqué que la cytolyse est plus intense.

L'homogénéisation correspond à *une élévation de la concentration en lipoïdes phosphorés*, élévation d'autant plus marquée que l'homogénéisation est plus intense.

Composition minérale du tissu rénal. — Bouteron donne les chiffres suivants que nous comparerons à la teneur du sang (o/o) :

	Sang	*Rein*
Cl	0,3	0,03
P.	0,03	0,20
K.	0,16	0,25
Na	0,20	0,15
Ca	0,01	0,05

Barthelemy et Wolff, chez le chien, notent :

Ca	72 mgr. 09 par 100 gr. de tissu sec
Mg. . . .	56 » » »

Underhill, Peterman, Gross et Krause, dans le rein humain, dosent de l'aluminium :

0 mgr. 13 à 0 mgr. 87 pour 100 gr.

AUTRES SUBSTANCES. — Haldi note 10 à 30 milligrammes d'acide lactique pour 100 grammes de tissu. Lang, chez l'homme, trouve 29 à 30 milligrammes de glycogène o/o.

Binet et G. Weller (1) ont étudié le taux du *glutathion* réduit et du glutathion total dans le rein de divers animaux :

	Gl. réd.	*Gl. tot.*
Rat	145	146
Cobaye.	118	128
Lapin.	110	115

Le rein renferme donc une grande quantité de glutathion (moins cependant que le foie) ; celui-ci se retrouve surtout sous la forme réduite ; la teneur en glutathion oxydé est faible.

Ferrari a montré que l'ablation du pancréas ou du foie abaisse le glutathion dans le rein.

Akiyama trouve 0 mgr. 9 par kilogramme d'histamine (le foie en renferme 8 mgr. 6).

(1) *Bullet. Soc. Chim. Biol.*, février 1936, t. XVIII, n° 2, p. 373.

LE REIN " IN VITRO "

Nous allons aborder une série de recherches qui ont été effectuées sur le tissu rénal lui-même étudié en dehors de l'organisme.

I. — LIQUIDE RÉNO-CONSERVATEUR

Osmo-nocivité. — Branci admet que la solution isotonique de la cellule du rein est une solution de NaCl à 1,25 o/o. Castaigne et Rathery (1) ont montré qu'une solution de NaCl congelant à — 0°78 constitue un milieu éminemment réno-conservateur ; elle laisse intactes la forme et les réactions histochimiques des épithéliums du rein (fig. 24). Toutes les autres solutions salées altèrent l'épithélium rénal, les solutions plus concentrées à $\Delta = -0°90$ et $-51°$ donnent lieu (fig. 27) à un véritable ratatinement des épithéliums des tubes contournés vers la membrane basale avec expulsions de boules sarcodiques. Les solutions moins concentrées à $\Delta = -0°20$ ou $-0°40$ provoquent (fig. 25) un gonflement de l'épithélium qui a éclaté et se vacuolise. Cette nocivité particulière du NaCl qu'Achard et Paisseau ont retrouvée *in vivo* ne ressemble pas à une véritable toxicité ; nous dirons qu'il s'agit là d'*osmo-nocivité*.

La possibilité de conserver pendant un certain temps à l'étuve de petits cubes du rein sans qu'ils soient altérés, permettait d'étudier la toxicité *in vitro* d'une série de substances sur le rein. Mais il fallait s'arranger en sorte que l'osmo-nocivité n'intervienne pas et pour cela ramener toutes les solutions à expérimenter à $\Delta = -0°78$. Castaigne et Rathery étudièrent ainsi en la comparant au pouvoir lésionnel *in vivo* la toxicité d'une série de substances.

a) *D'abord des substances chimiques* : acide chromique ; sublimé ; cantharidate de soude ; bichromate de potasse, etc. On peut ainsi se rendre compte :

1° Que l'on peut facilement constater *in vitro* l'altération du tube contourné par une substance toxique ;

2° Qu'une série de substances chimiques, employées couramment pour la fixation du rein, sont des agents nocifs et lésionnels pour l'organe ; ce qui explique les mauvais résultats obtenus par certains fixateurs. Ce pouvoir lésionnel provient d'une part de l'osmo-nocivité, d'autre part d'une action directe inhérente à l'agent chimique lui-même.

(1) *Semaine Médicale*, 23 sept. 1903 ; *Arch. de Méd. exp. et Anat. path.*, sept. 1903.

b) *Des toxines microbiennes.* — L'étude de ces toxines (t. diphtérique, etc.) montre que ces substances ne lèsent pas directement le rein ; qu'elles provoquent dans l'économie la sécrétion de certains corps qui eux sont capables de léser le rein.

Solution de NaCl *in vitro* Osmonoaodi.

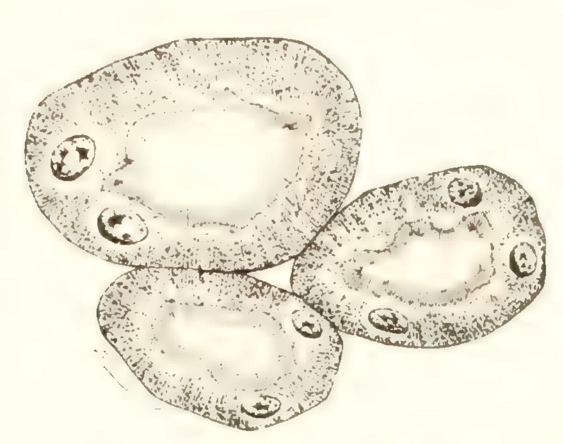


Fig. 24. — Rein normal ayant séjourné dans sol. sal. Δ = — 0°78 1/2 heure.

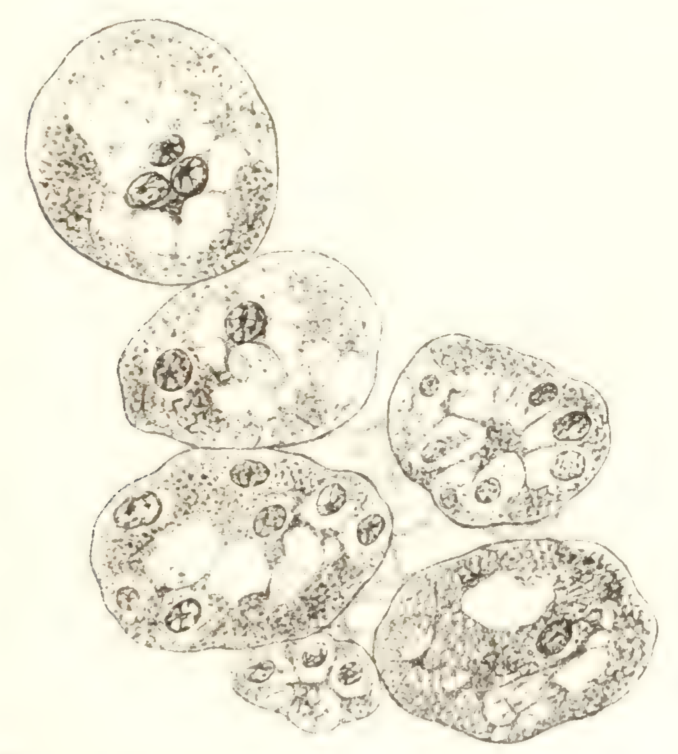


Fig. 25. — Rein normal ayant séjourné dans sol. sal. Δ = — 0°40 1/2 heure.

On devait donc conclure qu'il existait deux types différents d'agents lésionnels pour le rein : les uns doués *directement* de pouvoir lésionnel ; les autres ne produisant d'altération *qu'indirectement* par l'intermédiaire de l'organisme dans lequel ils étaient introduits.

c) *Des sérums.* — Pour pouvoir certifier qu'un sérum est doué de pouvoir nocif direct sur le rein, il ne suffit pas de mettre en présence sérum et rein, il faut au préalable neutraliser l'osmo-nocivité de certains

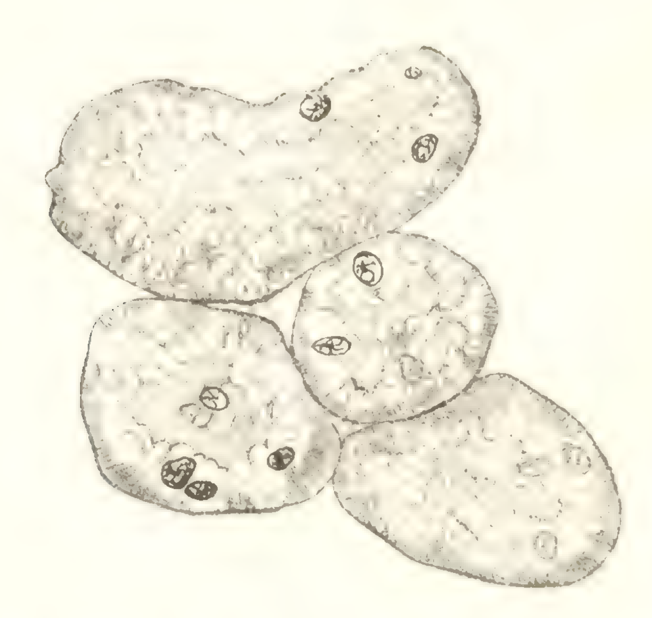


Fig. 26. — Rein normal ayant séjourné dans sol. sal. $\Delta = -1°08$, 1/2 heure.

sérums. On peut ainsi se rendre compte que certains sérums appartenant à des néphrites aiguës ou chroniques renferment des substances nocives douées d'un pouvoir lésionnel important sur le rein. Nous reviendrons sur ces faits plus loin en abordant l'étude des *néphrotoxines*.

PROPRIÉTÉS OSMOTIQUES DES CELLULES RÉNALES

Les concentrations moléculaires du cortex et de la moelle ont été comparées.

Filehne et Biberfeld (1) trouvent la concentration moléculaire du cortex équivalant à 1,5 à 1,8 o/o de solution salée, tandis que celle de la région médullaire est plus élevée.

Hirokawa (2) constate que chez tous les animaux, le cortex est isotonique à une solution de 1 à 2 o/o de NaCl tandis que la concentration de la région médullaire est presque toujours beaucoup plus élevée (sauf en cas de dilution extrême de l'urine). L'urine dans le cortex est une

(1) *Pflüger's Arch. d. ges. Phys.*, 1902.
(2) *Hofmeister's Beiträge für chem. Phys. u. Path.*, 1908.

fois et demie à deux fois plus concentrée que le plasma alors que dans la zone médullaire elle élève jusqu'à neuf fois la concentration du plasma.

On se souviendra également que c'est à tort qu'on a voulu voir dans la médullaire une région purement excrétrice, car cette zone renferme la partie large de l'anse de Henle qui paraît bien douée de pouvoir sécrétoire.

A cette question relative aux propriétés osmotiques des cellules rénales, on peut rattacher celle du liquide réno-conservateur et de la question d'isotonicité d'une solution par rapport à la cellule rénale du tube contourné sécréteur dont nous avons déjà parlé. Le NaCl ne serait donc pas doué de pouvoir lésionnel vrai sur le rein, à la façon d'un toxique, il agit par *osmonocivité*.

On peut conclure de ces faits que le rein peut se trouver altéré quand on injecte dans le sang des solutions de NaCl qui modifient plus ou moins profondément son point de congélation ; d'autres substances que le NaCl pourraient déterminer les mêmes phénomènes (Achard et Paisseau : Ionolyse).

Demoor, Mlle Peisser, Breuer, Hendrix, Renaud, ont étudié à l'aide d'un plethysmomètre à déversement l'influence des solutions hyper et hypotoniques sur le rein. Ils concluent que les variations de volume des cellules entraînent des changements fonctionnels considérables dans le rein et que la concentration des liquides qui irriguent l'appareil rénal modifie l'allure de ses fonctions. Avec le rein mort ou traité par le fluorure de sodium, ils ne constatent pas de modifications. Nous pensons que Demoor lèse les cellules rénales avec les solutions qu'il emploie et que ses conclusions sont loin d'être à l'abri de toute critique ; nous ne nions par contre, nullement, que dans certaines limites, la concentration des liquides doit agir sur le fonctionnement physiologique de l'organe.

Hendrix (1) a comparé l'action des solutions hyper- iso et hypotoniques avec ou sans peptone ; il conclut que les peptones interviennent en agissant sur l'élément cellulaire et en modifiant son action sécrétrice ; la peptone modifie les propriétés fondamentales de la cellule et sa façon de réagir vis-à-vis des solutions précédentes.

Hendrix conclut que les cellules ne sont pas fonctionnellement dans un état constant et que cet état peut varier suivant les modifications du liquide qui les traversent.

Fisher et Langhlin comparent la structure de la cellule rénale à celle de savons hydratés solides (stéarate de soude hydraté). Ceux-ci *in vitro* laissent passer l'eau sous une faible pression et cela d'autant plus aisément que la concentration colloïdale est plus basse. Les solutions salées entraînent une filtration plus forte d'eau que l'eau pure. Les auteurs concluent que le rein filtre l'eau sans la sécréter.

Ambard fait jouer un rôle à la surcharge des albumines en HCl et

(1) *Arch. internat. Phys.*, 1907 ; *Ann. Soc. nat. et méd. belge*, 1907.

explique ainsi les lésions aiguës rénales secondaires à l'ingestion de sel en excès.

Simon constate qu'après le repas la pression osmotique du rein diminue puis quelque temps après, elle augmente. C'est le contraire qui se passerait dans le foie, le cerveau, le muscle strié. Après le jeûne, la pression osmotique du rein s'accroît.

II. — GREFFE ET CULTURES DES REINS

Greffe. — Sandström constate que la capacité de croissance du tissu rénal de canard en greffes homo et hétéroplastique dépend uniquement du degré de différenciation des tissus du donneur. La greffe de tissu rénal de canard sur l'allantoïde du canard et du poulet donne lieu à une poussée de croissance du tissu néphrogène indifférencié — évoluant suivant le type de métanéphrose. Le tissu différencié ne pousse pas.

Cultures. — Smirnona et Urasov notent la croissance de l'épithélium rénal du lapin nouveau-né, des cellules des tubes avec mitoses sans foyer nécrotique.

Suntzowa cultive le rein dans du plasma additionné d'extrait homogène embryonnaire : l'épithélium croîtrait.

Nishibo cultive le rein du crapaud dans le liquide péritonéal — il n'y a pas de croissance de l'épithélium ; les cellules endothéliales se multiplient énormément — le mésothélium n'a qu'une croissance très limitée. Markees n'a pu obtenir de culture des cellules épithéliales.

Watchhorn et Holmes notent que le tissu rénal embryonnaire du rat cultivé sur suc embryonnaire ; il ne produit d'*urée* et d'*ammoniaque* que *s'il se développe ;* il n'en produit pas s'il survit simplement sans multiplication cellulaire.

Le fructose, le galactose et le xylose (Watchorn, Holmès) favorisent la croissance du tissu rénal embryonnaire *in vitro* ; mais le fructose et le glucose arrêtent la production de NH^3 et d'urée, le xylose n'a pas d'action sur cette formation et le galactose n'a qu'une action très irrégulière. Le cyanure n'arrête pas complètement la formation d'ammoniaque par le rein sauf s'il y a adjonction de glucose (Patey et Holmès).

L'acide cyanique ajouté n'a d'action toxique que si la solution dépasse 9 milligrammes o/o, il n'empêche pas la formation d'ammoniaque et d'urée.

Needheim note que la respiration du tissu rénal est augmentée jusqu'au double en présence des acides aminés comme la leucine, la phénylalanine, la tyrosine, etc. ; l'action est optima avec un *p*H variant de 7,4 à 8.

Kish estime que la désamination de l'alanine ne se fait que dans le tissu cortical.

Bernheim pense que les cellules rénales oxydent facilement la phénylalanine mais pas la tyrosine (le contraire pour le foie).

Pour Kerezac, la respiration *in vitro* du rein augmente considérablement en présence d'ultra-filtrat de sérum humain.

Selon Kisch et Leibowitz, en milieu acide surtout, les sels d'alumine augmentent la respiration *in vitro* très faiblement.

Holmès constate qu'en l'absence de glucide le développement des cellules se fait aux dépens des protéines du milieu.

Les cellules rénales oxydent facilement.

Irving constate qu'en milieu aérobie le rein métabolise le glucose, il ne le fait plus en milieu anaérobie ou s'il y a adjonction de cyanure ; l'intégrité de la cellule est nécessaire pour opérer ce métabolisme. Le tissu rénal transforme le glucose en partie en acide lactique et en partie en éthers phosphorés.

Jost note la formation d'acide *l*-lactique ; mais il admet la possibilité de glycolyse sans dérivés phosphorés.

Elliott par 2-6-dichlorophénol-indophénol inhibe de façon constante la glycolyse dans le rein.

Györgi, Keller et Bierne notent que le tissu papillaire rénal *in vitro* présente une respiration aérobie faible et une glycolyse anaérobique très active ; ce serait l'opposé de ce qui existe pour le tissu cortical (différence d'origine embryologique).

Pour Levoey, le cortex du rein de rat contient deux fois plus de désamidase que celui de grenouille. Après l'intoxication par la cantharidine et le nitrate d'urane attaquant les cellules tubulaires, l'action désamidasique est très diminuée.

En résumé, les cultures de rein *in vivo* donneraient lieu à des modifications portant sur le métabolisme protidique et glucidique ; elles agiraient également pour Caillet sur les lipides, et une bouillie rénale conservée dans le glycérol pendant 13 ans ne perdrait qu'un peu moins de la moitié de son pouvoir lipolytique et un peu plus de la moitié de son pouvoir protéolytique.

L'addition de caséine, de peptone et de glycocolle favorise l'uréogénèse.

L'addition d'urée n'augmente pas le taux d'ammoniaque.

L'addition de sels ammoniacaux n'augmente pas le taux de l'urée.

Le bleu de méthylène diminue la consommation d'O par le rein.

La surrénalectomie diminue le métabolisme du tissu rénal (Himwich Faziker, Barker).

DEUXIÈME PARTIE

L'URINE

Le rein, en dehors de l'acide hippurique et de l'ammoniaque et probablement de l'urochrome, ne fabrique pour être déversée dans les urines aucune substance spécifique, comme le fait le foie pour la bile par exemple. *Il ne fait qu'extraire du sang les substances qui s'y trouvent.* Mais ces substances se présentent dans l'urine à des concentrations tout à fait différentes de celles du sang.

Cushny (1) donne le tableau comparatif suivant :

	Plasma du sang P. 100	Urine P. 100	Modification de la concentration dans le rein
Eau	90-93	95	
Protéine, graisse et autres colloïdes	7-9		
Glucose	0,1	quantités très légères	
Urée	0,03	2	60
Acide urique	0,004	0,05	1
Na	0,30	0,35	1
K	0,02	0,15	7
NH^4	0,001 (?)	0,04	40
Ca	0,008	0,015	2
Mg	0,0025	0,006	2
Cl	0,37	0,6	2
PO^4	0,009	0,15	16
SO^4	0,002	0,18	90
Corps créatiniques	0,001 (?)	0,075	75

Ces chiffres, du reste, ne sont pas identiques à ceux donnés par tous les auteurs.

On peut admettre avec Cushny, que :

L'urée, l'ammoniaque (à discuter), le phosphate et le sulfate sont fortement concentrés dans l'urine ;

L'acide urique et le potassium sont concentrés mais à un degré moins élevé ;

Le Na et le Cl sont éliminés à un pourcentage peu différent de celui du sang : en tout cas le pourcentage est variable, il peut être égal, supérieur ou inférieur à celui du plasma.

(1) *The Secretion of the Urine*, 1917 et 1926.

Cushny fait remarquer que le rein, en dehors des substances existant habituellement dans le sang qu'il excrète (sauf les albumines et le glucose), élimine une série d'autres substances qui pénètrent dans la circulation. Certaines substances pour Cushny passeraient surtout par la voie intestinale : fer, cuivre, zinc. D'autres, comme les lipoïdes solubles, passeraient par la bile, et les substances volatiles de préférence par les poumons (chloroforme, éther, etc.). Le rein serait ainsi doué d'un pouvoir de sélection tout particulier, même pour les substances étrangères à l'organisme et qui n'y pénètrent qu'accidentellement. Les substances à l'état colloïdal passent à travers le rein avec beaucoup plus de difficultés que les solutions vraies.

La composition de l'urine est essentiellement variable avec les aliments ingérés et l'état fonctionnel de l'organe.

On peut admettre comme composition moyenne de l'urine des 24 heures chez l'homme adulte les chiffres suivants :

	Grimbert	*Maillard* (1)	*Bouchez* (2)
Volume, homme	1.200 à 1.500	1.810	2.090
— femme	900 à 1.200		
Densité	1 014 à 1.028		1 013,4
Extrait sec	46 à 56		
Matières organiques	30 à 35		45,78
Matières minérales	16 à 21		20,07
Azote total	12 à 15	15,87	12,51 à 15,10
Urée	26	27,64	26,87
Créatinine	0,40 à 1		2,29
Acide urique (3)	0,60	0,68	0,87
Bases puriques		0,10	
Chlorure de sodium	12 à 14		
Acide phosphorique (P^2O^5)	2,60	2,19	
Acide sulfurique (SO^3)	3		
Ammoniaque	0,80 à 1,10	1,11	0,87
Chaux (CaO)	0,35		
Magnésie (MgO)	0,60		

Les urines du nourrisson sont très faiblement concentrées (Lesné et Merklen (4) ; Sabrazès et Fauquet (5) ; Chaussin ; Lesné et L. Binet) (6) ; leur concentration est inférieure à celle du sérum sanguin, leur réaction est très acide : elles sont très pauvres en chlorures ; un nourrisson au sein élimine 0,069 d'urée par jour et par kilogramme ; le point de congélation est voisin de 0 (0,13, 0,21, 0,41).

(1) Ration journalière : 121 gr. 48 protéiques, 72 gr. 87 de graisses et 578 grammes de H. de C. Maillard, *J. Phys. et Path. gén.*, 1909.

(2) Régime mixte ordinaire, Bouchez, *J. phys. et Path. gén.*, 1912.

(3) Nous signalerons que les urates représentent chez les oiseaux la forme principale des produits de la désassimilation azotée ; on trouve chez la poule des chiffres de 3 grammes et de 5 grammes ; chez l'oie, des chiffres de 2 gr. 95 et 3 gr. 57.

(4) *Soc. Biol.*, 1901.

(5) *Soc. Biol.*, 1901.

(6) *Physiologie normale et pathologique du nourrisson*, 1921.

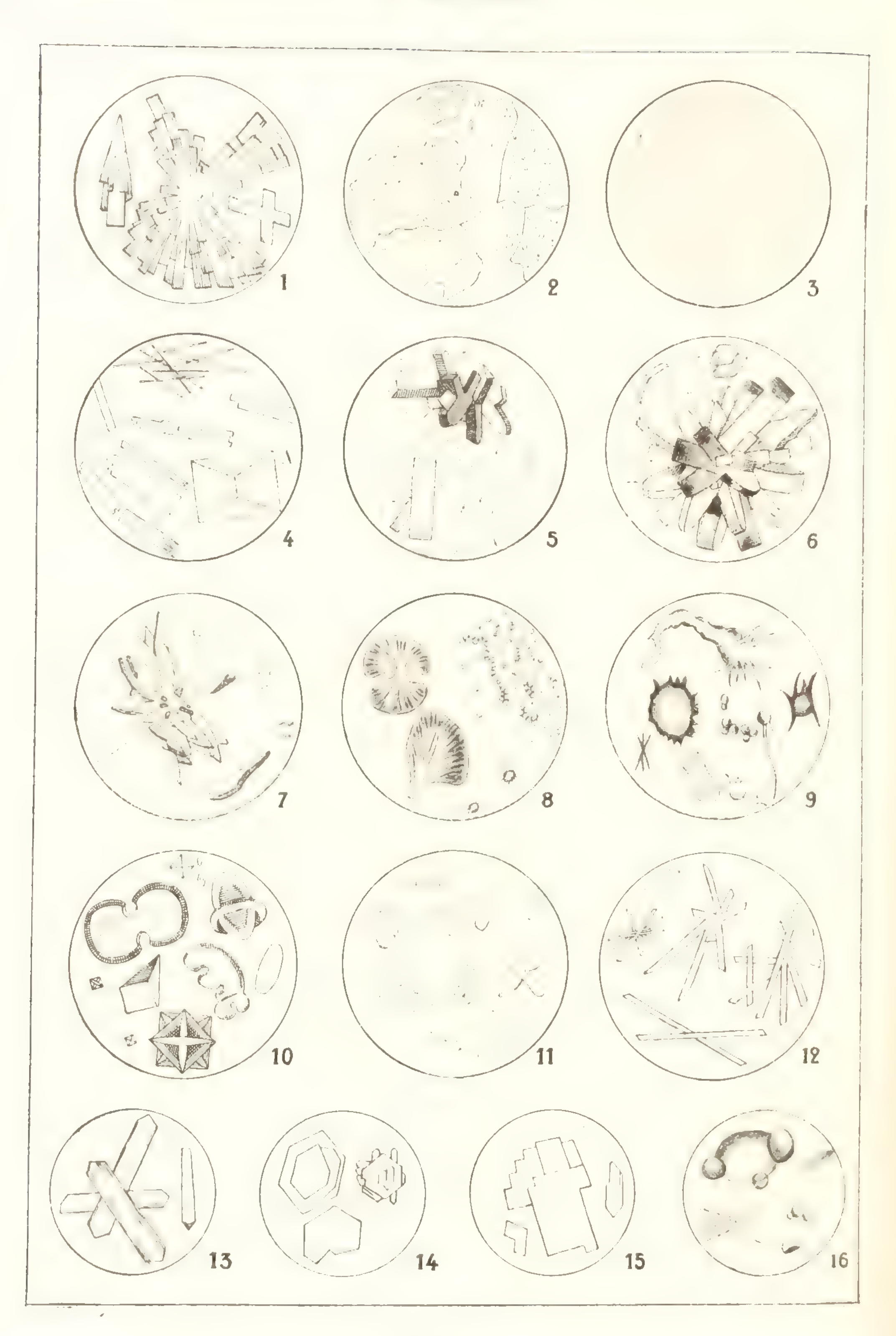


Fig. 27.

1. phosphate bicalcique ; — 2, phosphate de chaux amorphe ; — 3, phosphate tricalcique amorphe ; — 4, phosphate ammoniaco-magnésien (A) et phosphate neutre de magnésie ; — 5, acide urique ; — 6, acide urique ; — 7, acide urique ; — 8, urate de soude ; — 9, urate d'ammoniaque ; — 10, oxalate de chaux ; — 11, carbonate de chaux ; — 12, sulfate de chaux ; — 13, acide hippurique ; — 14, cystine ; — 15, cholestérine.

Résidu total (extrait sec). — On l'obtient par l'évaporation d'un volume connu d'urine, suivie d'une dessiccation à 100°.

Grimbert fait remarquer que ce procédé est défectueux, le chauffage à 100° occasionnant des pertes dues à l'action des phosphates acides sur les substances azotées, et en particulier sur l'urée.

Aussi conseille-t-il de doser exactement l'urée contenue dans l'urine, puis d'évaporer à 100° 10 centimètres cubes d'urine, ce qui donne le poids de l'extrait. Ce résidu est ensuite dissous dans 10 centimètres cubes d'eau et on y dose de nouveau l'urée. Le chiffre trouvé est inférieur à la première détermination ; la différence donne la perte d'urée ; on l'ajoute au poids trouvé ; l'extrait total est de 46 à 56 grammes par 24 heures (Grimbert), 56 gr. 16 à 85 gr. 55 (Bouchez).

Résidu fixe. — Il s'obtient par la calcination de l'extrait précédent ; cette calcination amenant une perte due à la volatilisation des chlorures, Grimbert conseille d'opérer pour les chlorures comme il l'indique plus haut pour l'urée.

Le résidu fixe donne la quantité de sels minéraux : il est de 16 à 21 grammes par 24 heures.

La différence entre le résidu fixe et le résidu total donne le poids des matières organiques de l'urine ; il est de 30 à 35 grammes par 24 heures (Grimbert), 16 gr. 88 à 29 gr. 60 (Bouchez).

Les cendres de l'urine sont ordinairement alcalines ; si une destruction intense des tissus se produit, les éléments acides augmentent.

VALEUR DE L'EXAMEN CHIMIQUE DES URINES

Les chiffres n'ont en eux-mêmes qu'une valeur très relative.

L'examen de l'urine n'a de signification réelle que lorsqu'il se rapporte *à un régime déterminé*. Ce régime devra être suivi au moins *trois jours* (Desgrez et d'Ayrignac) avant le recueil des urines ; on peut à ce moment pratiquement considérer que l'équilibre est atteint, bien qu'en réalité il ne le soit pas toujours. Lorsqu'on voudra faire des recherches précises, il faudra même, ainsi que le recommande Desgrez, faire ces analyses en série : examens quotidiens pendant 6 jours de suite de l'urine d'un sujet en équilibre nutritif et mis au même régime alimentaire.

La composition des urines varie avec l'espèce animale ; chez l'homme les chlorures et l'urée constituent environ les trois quarts de la concentration moléculaire globale de l'urine ; chez les herbivores on voit apparaître une quantité de carbonates alcalins principalement CO^3KH

qui s'y trouvent dans une proportion comparable à celle des chlorures dans l'urine humaine ; chez le cheval, la vache, on trouve de grandes quantités d'hippurate de potasse. Chaussin fait remarquer que les chiffres de Boussingault, étant données les techniques d'analyses de l'époque, doivent être l'objet de certaines réserves en ce qui concerne les chiffres de lactate et d'hippurate. Dans l'urine de cheval on dose pour 1.000 grammes, 10 gr. 82 de carbonate de chaux et 4 gr. 16 de carbonate de magnésie.

Concentration moléculaire. — La concentration moléculaire des urines peut être déterminée par le point de congélation. Le Δ du sang est presque constant à — 0°56, tandis que le Δ de l'urine varie de — 1°30 à — 2°20. On a constaté des cas où $\Delta = -5°$ (1) et d'autres où Δ n'arrivait qu'à — 0°075. La concentration de l'urine des herbivores indigènes oscille autour de — 2°, celle du chameau dépasse — 4°, chez les petites chèvres du Sénégal, Chaussin a constaté — 4°6. Les urines du nourrisson ont une concentration inférieure à celle du sérum sanguin (Lesné et Merklen). Le même fait se retrouve chez le porc en sevrage et le veau allaité par sa mère (Chaussin).

Densité. — La densité moyenne est de 1.015 à 1.022 à 15°, mais il existe des variations considérables. Chez l'enfant la densité est de 1.003 à 1.006.

Résistance électrique, conductibilité électrique. — Bromberg, Grunbaum, sous le nom d'index *hemo rénal* étudient au moyen de la résistance électrique, la concentration normale des substances anorganiques dans l'urine par rapport au sang (sérum pour Grunbaum) : une modification de cet index dénoterait une altération rénale.

Tension superficielle. — La tension superficielle des urines a été étudiée par Hay, Cluzet et Frenkel, Chauffard et Gouraud, Beddard et Pembrez, Garès, Billard et Dieulafé, Martin, Amann, W. Donnan et P. Donnan, Lyon-Caen, Bariety, etc.).

Cluzet et Frenkel utilisent trois procédés : fleur de soufre, tube capillaire, compte-gouttes.

L'urine a toujours une tension superficielle inférieure à celle de l'eau distillée. Chez l'homme cette tension peut être considérée comme supérieure à 900, la tension superficielle de l'eau distillée étant de 1.000 (méthode de la pipette et des gouttes) ; chez le chien la tension superficielle est supérieure à 950 (Lyon-Caen).

Les différentes actions physiologiques (sommeil, digestion, travail,

(1) Chaussin donne le chiffre de 3° comme la limite extrême chez l'homme normal, dans les climats tempérés.

repas), ne semblent pas modifier cette valeur d'une façon appréciable.

Si l'urine a une tension superficielle plus basse, cela tient à la présence soit de sels biliaires, soit de peptones. Les seules causes d'erreur résident dans la présence d'alcool ou d'acide urochloralique (Lyon-Caen).

ÉTUDE DES DIFFÉRENTS CORPS CHIMIQUES CONTENUS DANS L'URINE NORMALE. LEURS VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

V. Halliburton, Desgrez divisent les parties constituantes de l'urine de la façon suivante :

1° *Urée et substances analogues* : urée, acide urique, allantoïne, acide oxalurique, xanthine, guanine, créatine, créatinine, acide sulfocyanique.

2° *Corps gras et autres substances non azotées* : acides gras de la série $C^nH^{2n}O^2$, acides oxalique, lactique et glycéro-phosphorique et de faibles quantités de substances hydrocarbonées.

3° *Substances aromatiques* : éthers sulfuriques du phénol, du crésol, de la pyrocatéchine, des dérivés sulfuriques de l'indoxyle et du scatoxyle ; acide hippurique et oxyacides aromatiques.

4° *Substances minérales* : chlorure de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium ; sulfate de potasse, phosphates de soude, de chaux et de magnésie, acide silicique, carbonate de chaux, sels ammoniacaux.

5° *Gaz* : oxygène, azote et acide carbonique.

L'urine renferme encore une série de corps (glycocolle, alanine, dérivés conjugués de l'acide glycuronique, acides oxyprotéique, alloxyprotéique, uroferrique, autoxyprotéique, etc.), constituant l'indosé organique urinaire.

Nous étudierons successivement :

1° Les substances organiques ;
2° Les éléments minéraux ;
3° Les rapports urologiques.

A. — SUBSTANCES ORGANIQUES

I. — SUBSTANCES AZOTÉES

On doit distinguer :

a) La quantité d'azote éliminée dans les 24 heures : azote total.
b) Les différents éléments organiques composant cet azote total.

Chez l'adulte normal, l'apport alimentaire d'azote et l'excrétion se balancent très exactement et le chiffre de l'azote urinaire oscille chez un homme de 65 kilogrammes entre 12 et 15 grammes par jour (Hugounenq). Bouchez a cherché sur l'urine d'un même individu l'influence des différents régimes.

Régime ordinaire	12,51 à 15,10
Régime lacté.	11,33 à 14,58
» mixte très carné.	18 à 20,32
Jeûne total	6,13 à 10,41
Alimentation insuffisante.	11,68
Régime riche en H de C.	16,29

Pour connaître la quantité de matières albuminoïdes élaborées dans l'organisme dans les 24 heures, il suffit de multiplier le chiffre d'azote total des 24 heures par 6,45 (Gérard), 6,74 (Desgrez).

Variations physiologiques. — Considéré isolément le chiffre d'Az total n'a pas grande signification. Il devient intéressant à connaître quand on est renseigné sur la quantité d'Az apportée par la ration alimentaire, l'azote des protides désassimilés n'ayant d'autre voie d'élimination que l'urine ; cependant l'homme adulte en élimine une quantité très petite (quelques centigrammes tout au plus) dans la sueur, les desquamations épidermiques, les poils et les ongles.

La quantité d'Az éliminée par les fèces par rapport à celle passant par les urines, dépend beaucoup de la qualité de l'aliment ingéré et de la plus ou moins grande difficulté d'attaque dans l'intestin, phénomène qui atteint son extrême limite chez l'herbivore. Tandis que l'homme élimine, en moyenne par les excréments 1 gr. 5 d'Az et par les urines, environ dix fois plus, un cheval en perd chaque jour par les fèces 50 grammes et par les urines de 70 à 100 grammes, soit à peine le double (Lambling).

Le chiffre d'azote total revêt par contre une grande importance, si on l'étudie par rapport aux différents éléments organiques qui le constituent.

Étude des différents corps constituants de l'azote total. — On peut admettre que sur 100 parties d'Az total on trouve :

	Bouchez et Lambling	*Maillard*
Pour l'urée	82,3	81,29
» l'ammoniaque	5,5	5,75
» la créatinine	1,4	»
» l'acide urique	1,6	1,4
» les bases puriques	0,1	0,22
» les matières azotées non dosées	6,1	»
» les matières azotées non dosées augmentées de créatinine	10,5	11,1

Urée. — L'urée est toujours présente dans l'urine, et toujours en état de concentration plus élevée que dans le plasma ; notons que l'Az de l'urée représente 52,55 o/o de l'Az total non protéique du plasma (1), tandis que dans l'urine l'urée constitue plus de 80 o/o de l'Az total.

Dans l'urine humaine, l'urée s'élève à peine au-dessus de 4 o/o, mais chez le carnivore elle peut atteindre plus de 10 o/o, le rein élevant sa concentration plus de cent fois.

Chez les oiseaux, l'acide urique tient dans l'urine la place occupée par l'urée chez celle des mammifères.

Variations physiologiques. — La quantité d'urée éliminée par un individu normal varie :

1° *Avec le régime donné.* — Il est bien certain que le chiffre d'urée trouvé dans l'urine n'a d'importance que par rapport à la quantité d'albuminoïdes ingérés.

Régime mixte ordinaire. — Le chiffre éliminé est de 26 grammes en 24 heures, soit 0 gr. 40 par kilogramme du poids ; l'azote de l'urée représente 82 à 83 o/o de l'azote total (Bouchez).

Régime lacté. — On trouve 28 grammes d'urée ; l'urée représente 91 o/o de l'azote total (Bouchez).

Régime mixte fortement carné. — L'urée s'élève à 32 ou 35 grammes : l'urée représente 80 à 81 o/o de l'azote total.

Régime du jeûne total. — L'urée atteint 11 à 19 grammes et 87 à 88 o/o de l'azote total, puis cette quantité va en diminuant au fur et à mesure que le jeûne se prolonge. Brugsch observant le jeûneur Succi a vu la proportion d'urée s'abaisser jusqu'à ne plus représenter que 60 o/o de l'azote total.

La quantité d'urée éliminée dépend de la quantité de protides ingérés. Cependant, parfois, comme dans le jeûne, l'urée excrétée peut provenir de la désassimilation des substances protéiques des tissus de

(1) D'après Widal et Laudat, l'Az de l'urée représenterait 52,55 o/o et l'azote résiduel 47,55 o/o de l'azote total du plasma.

l'organisme ; d'autre part, en cas de suralimentation azotée, il y aurait excès de recette sur la dépense, mais cet excès est de courte durée et valable seulement pour le court laps de temps dont l'organisme a besoin pour rétablir l'équilibre azoté.

La fixité du taux de l'urée chez l'adulte normal soumis à un régime alimentaire invariable n'a lieu qu'à partir du troisième jour du régime (G. Leven, H. Moreigne et Dehon) ; à ce moment, le taux de l'urée reste constant.

L'urée augmente après les deux repas les plus copieux de la journée pour atteindre son maximum 5 à 6 heures après ; elle diminue ensuite et passe par un minimum au matin.

2° *Avec l'âge*. — Le chiffre absolu d'urée est moindre chez l'enfant que chez l'adulte ; mais la proportion par kilogramme serait plus élevée.

Pour Barral :

Enfants de 4 ans	0 gr. 90
» de 6 ans	0 gr. 893
» de 12 ans	0 gr. 572
» de 14 ans	0 gr. 43

Pour Parrot et Robin, les urines du nourrisson renferment une proportion moindre d'urée : 0 gr. 23 par kilogramme de poids.

Chez le vieillard (70 ans) à un régime mixte, l'urée atteint le chiffre de 14 gr. 40 par 24 heures et 0,23 par kilogramme.

3° *Avec les boissons ingérées*. — On a dit que l'élimination de l'urée était accrue peu après l'ingestion abondante de boissons, mais le fait est loin d'être admis par tous.

4° *Avec l'exercice musculaire*. — Pflüger pense qu'il y aurait alors une augmentation de l'urée ; la plupart des auteurs estiment que le travail musculaire n'a qu'une influence insignifiante.

Ammoniaque. — L'ammoniaque existe dans l'urine, en bien plus grande quantité que dans le sang. Nous verrons que, d'après les récents travaux de Nash et Benedict, d'Ambard et Schmid, de Polonowsky, l'ammoniaque se forme dans le rein lui-même, la petite quantité d'ammoniaque qu'on trouve dans la circulation générale n'étant pour certains auteurs qu'un reste d'ammoniaque échappé à la résorption rénale. Pour d'autres, l'explication serait plus complexe (voir pp. 910 et suivantes).

Variations physiologiques. — La quantité d'ammoniaque éliminée par jour est de 0 gr. 60 à 0 gr. 70, 0 gr. 90, pour d'autres auteurs ; l'azote ammoniacal constitue environ de 2 à 6 o/o de l'azote total.

Pour connaître l'azote ammoniacal, il suffit de multiplier le chiffre d'ammoniaque obtenu par dosage par 0,823 $\left(\frac{14}{17}\right)$.

Influence de l'âge. — Le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total serait plus élevé chez l'enfant.

Influence du régime. — Bouchez a montré les variations suivantes :

Régime lacté	0,70 à 0,80
» fortement carné	1,20 à 1,67
» mixte ordinaire.	0,87 à 0,96
Jeûne total	0,87 à 0,96 (1)

L'ammoniaque urinaire dépend donc en partie de l'alimentation, mais en très faible partie.

Variations horaires. — L'excrétion ammoniacale est élevée le matin, devient minime entre 11 heures et 3 heures, puis s'élève et reste à peu près constante jusqu'à 2 heures du matin (Camerer).

Corps puriques. — On rencontre dans l'urine humaine, une série de dérivés puriques, les uns normalement, les autres anormalement. Ce sont, pour la plus grande partie du moins, des produits du métabolisme des substances protéiques nucléaires : les nucléo-protéines.

En les recherchant sur des centaines de litres d'urine, Krauger et Salomon ont pu caractériser toute une série de composés puriques n'existant dans l'urine quotidienne qu'à l'état de bases impondérables.

Parmi les composés puriques, ceux dont il peut être intéressant de suivre l'excrétion sont la xanthine, l'hypoxanthine et surtout l'acide urique. L'acide urique est dans l'urine à un plus haut degré de concentration que dans le sang.

On dose dans l'urine séparément l'acide urique d'une part, et l'ensemble des composés xantho-uriques de l'autre.

Chez les oiseaux l'acide urique existe en quantité très abondante : 66 à 70 o/o de l'azote total.

Chez le chien, le chat, le lapin, le porc, le bœuf et chez les singes inférieurs, l'acide urique apparaît en très grande partie sous forme d'allantoïne, pour une petite fraction seulement à l'état d'acide urique (Wiechowski). L'allantoïne administrée à un chien se retrouve en totalité dans l'urine. Cette transformation de l'acide urique en allantoïne n'existe ni chez l'homme, ni chez les singes supérieurs, ni même chez une race particulière de chiens, la dalmatienne (Benedict).

L'allantoïne est donc chez le chien, contrairement à ce qui existe chez l'homme, le terme de l'oxydation des purines.

Stendel et Suzumi, faisant égale à 100 la somme : azote des purines + azote de l'allantoïne, trouvent les répartitions suivantes dans l'urine des mammifères :

(1) Les travaux récents ont montré que l'excrétion d'ammoniaque est par rapport à l'excrétion azotée plus élevée au cours du jeûne qu'à l'état normal.

	Az. d'allantoïne	*Az. ac. urique*	*Az. des oxypurines*
Homme	2	9	8
Chien.	9,7	1,9	1,3
Cheval.	8,8	1,2	0,5
Cobaye.	9,1	6	2,7

Ch. Kayser et Éliane Le Breton ont montré qu'en faisant varier le régime, on peut obtenir des modifications nettes dans la teneur de l'urine en ces différents corps : chez le chien, l'urine normale renferme souvent plus d'oxypurines que d'acide urique.

Élimination moyenne. — Un adulte élimine en 24 heures 0 gr. 70 de bases puriques, dont 0 gr. 58 d'acide urique et 0 gr. 12 de bases xanthiques exprimées en acide urique.

Pour Maillard, on noterait 0 gr. 68 d'acide urique.

Denigès donne pour les bases xanthiques : 0,10 à 0,20, et E. Gérard 0,08 à 0,12.

Le rapport de l'azote urique à l'azote total est 1,57 0/0 (Yvon et Michel) ; le rapport de l'acide urique à l'urée est en moyenne 2,5 0/0.

Variations physiologiques. Age. — Par rapport au kilogramme corporel, pour l'acide urique, on note :

Chez l'adulte	0,0085
De 10 à 15 ans	0,010
De 5 à 10 ans	0,012
De 15 mois à 5 ans	0,011

La quantité d'acide urique excrétée est donc un peu plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Alimentation. — Le régime alimentaire a une grosse influence sur l'excrétion des corps alloxuriques.

Voici les chiffres donnés par Bouchez :

	Acide urique	*Purines*
Régime mixte ordinaire	0,58	0,10
» lacté	0,30 à 0,31	0,028 à 0,3
» mixte fortement carné. . .	0,82 à 0,98	0,05 à 0,09
Jeûne	0,35 à 0,49	0,025 à 0,03

Nous conclurons qu'un régime fortement carné augmente l'excrétion d'acide urique ; d'autre part, qu'un régime très pauvre en purines abaisse l'excrétion d'acide urique à un minimum (purines endogènes).

L'excrétion maxima a lieu après le principal repas de midi pour diminuer et devenir minima pendant la nuit.

Ch. Kayser et Mlle E. Le Breton ont montré qu'à la suite d'une forte diurèse on pouvait, mais inconstamment, voir survenir une augmentation relative des oxypurines. Ces dernières, contrairement à ce que pensent Camus et Gournay, ne causent pas la polyurie, « ils auraient pris l'effet pour la cause » (Kayser et Le Breton).

État de l'acide urique dans l'urine. — L'acide urique se retrouve dans l'urine en partie à l'état d'acide urique libre, en partie à l'état d'urates dont les proportions relatives dépendent de l'acidité ionique du milieu. Pour Henderson et Spiro, pour une acidité ionique moyenne ($C_H = 30 \times 10^{-7}$), le rapport entre l'acide libre et l'urate est de $\frac{73}{27}$ et il s'élève à $\frac{97}{3}$ quand l'urine est très acide ($C_H = 300 \times 10^{-7}$).

Lambling fait remarquer que « la solubilité de l'acide urique et des urates dans le milieu aqueux et salin offert par l'urine est telle que ces deux corps ne devraient pas rester dissous ». Il y a donc des facteurs qui interviennent pour favoriser la dissolution de ces corps ; parmi ces facteurs il semble qu'on puisse faire entrer en jeu : *a*) la richesse en colloïdes des urines (Klemperer, Zoja, Lichtwitz) ; *b*) le phosphate disodique ; le phosphate monosodique aurait l'effet inverse ; *c*) l'urochrome (Lichtwitz). Rangier (1) en 1923 avait démontré que l'acide urique existait dans l'urine sous forme d'un complexe soluble dans l'eau. Il montrait plus tard (2) que l'urochrome est la substance solubilisante de l'acide urique même. La forme de l'acide urique dans le sang est *très probablement* l'urate acide de sodium et le lieu de conjugaison de l'acide urique avec l'urochrome, le rein.

La stabilité du complexe « acide urique-urochrome » dépend de la concentration en ions H du milieu, elle est maximum à pH = 6 environ et l'échelle de stabilité est comprise entre pH = 4,8 et pH = 8. Un excès d'acidité diminue la stabilité du complexe et favorise la sédimentation de l'acide urique ; l'alcalinité favorise la précipitation d'urates acides.

Le fait qu'une urine fournit des sédiments uriques après l'émission par refroidissement n'indique pas nécessairement que l'acide urique soit en plus grande abondance, mais qu'il est en imminence de précipitation. Toute accentuation de l'acidité urinaire augmente la tendance à la précipitation ; toute diminution de cette acidité rend l'urine apte à dissoudre de plus grandes quantités d'acide urique. Une urine fortement acide renfermera surtout du phosphate monosodique et l'acide urique précipitera. Au contraire une urine peu acide renfermera surtout du phosphate disodique et l'acide urique restera en solution.

Créatine et créatinine. — La créatine est une substance cristallisée, soluble dans l'eau, dont on trouve de petites quantités dans l'urine humaine. La créatine tire son origine en partie de l'alimentation, en partie de l'albumine des tissus. On la trouve en abondance dans le muscle (elle s'unit à l'acide phosphorique formant le phosphagène de P. et G.-P. Eggleton, l'acide créatine-phosphorique de Fiske et Subarow) : elle semble bien être un produit de l'activité musculaire « en entendant par là non la contraction mais l'état de tonus plus ou moins

(1) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1924, t. X.
(2) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935 ; *J. Pharm. et Chim.*, 16 octobre 1935.

accentué du muscle (Pekelharing et Van Hoogenhuize) (1) ». Les travaux de Parnas, Ostern, Boranowska, Reiss, Hasow, L. et W. C. Sachs, Meyerhoff, Liebman, ont montré que le phosphagène est non seulement à la base de la contraction musculaire mais en relation avec les oxydoréductions de l'organisme. Le foie paraît jouer un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine. Il est possible que le rein puisse former de la créatinine aux dépens de la créatine (Gottlieb et Slangassinger (2) (Rothmann, Scaffidi (3), Schaffer, Myers (4), Max Burger, Machwitz).

La créatine ne se trouve pas dans l'urine normale, du moins elle n'y existe qu'à l'état de traces. W. C. Rose chez l'enfant a signalé sa présence jusqu'à l'âge de 14 ou 15 ans. Deffins en a retrouvé chez des nourrissons ; chez l'adulte on ne constaterait de créatine qu'à la suite d'une alimentation très riche en viande et d'une ingestion de créatine.

On la retrouverait par contre dans l'inanition (N. Paton, Benedict et Diefendorf) (5), dans le jeûne hydrocarboné, dans l'acidose et chez certains diabétiques (Van Hoogenhuyze et Verploegh, Rathery, Binet et Deffins) (6), chez les tuberculeux cachectiques et les cirrhotiques, dans les anuries par obstruction et les hépato-néphrites (L. Cornil, Olmer, Dunan et Vagne), etc.

La créatinine, anhydride de la créatine, existe seule dans l'urine normale. On a dit (Gérard) que la transformation de la créatine en créatinine se faisait dans le rein au moyen d'un ferment soluble ; mais le mécanisme de cette transformation est encore mal connu et le foie paraît jouer un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine.

Variations physiologiques. — Folin a trouvé le chiffre de 20 milligrammes par kilogramme chez les personnes moyennement grasses et 25 milligrammes chez les maigres ; cela fait de 1 gr. 30 à 2 grammes par 24 heures.

Chez la femme on peut admettre le chiffre de 13 milligrammes et chez le nourrisson de 2 milligrammes par kilogramme de poids corporel.

Pour Folin, la quantité de créatinine éliminée quotidiennement chez un individu donné est *très fixe* et indépendante de la quantité d'azote ingérée ou *éliminée*, pourvu que le sujet ne prenne pas de viande.

Le chiffre de créatinine excrétée est remarquablement *fixe* (Verploegh et van Hoogenhuyze) pour chaque individu ; on ne constate que des variations de 15 à 20 centigrammes ; elle peut, par contre, varier d'un individu à l'autre.

(1) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1910.
(2) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1907.
(3) *Arch. di fisiologia*, 1915 ; *Arch. ital. biol.*, 1913-1914.
(4) *Am. Journ. of med. Sc.*, 1910.
(5) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1905 1908.
(6) *Soc. méd. hôp.*, août 1914 ; *Paris médical*, 1919 ; *Thèse de Deffins*, Paris, 1919.

Bouchez a cependant noté des variations assez importantes de la créatinine avec des régimes différents chez un même sujet :

Régime mixte ordinaire	2 gr. 00 à 2 gr. 43
» lacté.	1 gr. 01 à 1 gr. 12
» fortement carné.	1 gr. 80 à 2 gr. 56
Jeûne	1 gr. 85 à 0 gr. 49

En ce qui concerne le travail musculaire, il ne semble pas avoir d'influence pour Verploegh et van Hoogenhuyze. Riesser et Brentano estiment que la créatinurie constitue un test de glycolyse purement musculaire ; dans l'atrophie musculaire il y a créatinurie importante (Fiessinger et M. Gaultier).

Dans le sang la créatine est à 15 milligrammes par litre de sérum ; la créatinine est au taux de 10 à 20 milligrammes par litre de sérum (Folin et Denis). Myers et Laugh, Chace, Femblatt, Jeanbrau, Tchertkoff, Gavrila, Turries et Boukovala, M. Derot ont étudié les variations de ces corps dans le sang, particulièrement au cours des néphrites. On admet d'une façon générale que l'élimination de créatinine dans le jeûne diminue (T. Cahn).

Pour Mac Kay et Cockrill, en pleine activité rénale, l'excrétion de la créatinine est identique à celle de l'urée ; la vitesse d'excrétion dans l'urine est directement proportionnelle à la concentration dans le plasma. Cependant le rapport $\frac{\text{vitesse dans l'urine}}{\text{concentration dans le plasma}}$ est nettement plus élevé pour la créatinine que pour l'urée.

Kay et Scheeman ont tenté de calculer la quantité absolue de créatinine et d'urée que le rein peut enlever au sang chez le lapin.

20 milligrammes créatinine . . . } pour 100 de sang.
15 — urée . . . . . }

Lorsqu'il existe de l'hypercréatinémie, on constate une créatinurie plus ou moins importante. On peut constater une élévation de la créatinémie malgré un taux normal d'urée et de créatinine dans le sang.

Davenport, Fulton, Van Anken et Parson estiment qu'on ne peut employer les déterminations de la créatinine sanguine et urinaire comme mesure de la filtration glomérulaire (Voir p. 740, Théories de la sécrétion urinaire — hypothèse de Rehberg).

Terroine et Garat estiment que l'excrétion de la créatinine totale est très variable d'un mois à l'autre.

Acide hippurique. — L'acide hippurique ou benzoylglycocolle abonde dans les urines des herbivores (150 grammes chez le bœuf) ; on en trouve de petites quantités dans l'urine humaine.

L'homme adulte élimine par jour 0 gr. 50 à 1 gr. 30 d'acide hippurique.

La quantité d'acide hippurique augmente avec le régime végétarien

et avec la qualité des aliments ; ceux qui sont susceptibles de donner comme produit de dédoublement de l'acide benzoïque augmentent l'acide hippurique.

L'ingestion de cerises, fraises, raisin fait diminuer l'excrétion d'acide urique et augmenter celle de l'acide hippurique.

Valeur séméiologique. — L'acide hippurique prend naissance dans le rein comme conséquence d'un phénomène de synthèse par déshydratation.

Bunge et Schmiedeberg ont montré que chez le chien, le lieu de formation de l'acide hippurique est le rein. Abelous et Ribaut découvrent qu'il s'agirait là de l'effet d'une diastase ; l'acide benzoïque ingéré reparaît dans l'urine à l'état d'acide hippurique (Woehler) ; il s'unit au glycocolle pour former par déshydratation de l'acide hippurique.

Acides aminés. — Les acides aminés sont des produits de dédoublement par hydrolyse des substances albuminoïdes La molécule des protides est essentiellement constituée par une association d'acides aminés. Ces acides, par le processus de la désamination, perdent ensuite leur azote sous forme d'ammoniaque et ne sont plus représentés que par de simples acides gras. A cet état, ils sont ensuite transformés en eau et en CO^2, ou bien ils servent à la production d'hydrates de carbone et peut-être de graisse.

La recherche de ces acides aminés dans l'urine présente un grand intérêt, car elle peut fournir des renseignements très importants sur le métabolisme des albuminoïdes dans l'organisme.

On peut utiliser pour doser les acides aminés deux types de méthodes :

1° La méthode de dosage global ;

2° La méthode de dosage des acides aminés étudiés isolément.

Dosage global des acides aminés. — Les méthodes de dosage sont nombreuses (Soerensen, Lematte, Jaeger et Bournigault, Van Slyke) ; Lanzenberg conclut qu'elles sont toutes approximatives, seule celle de Van Slyke donnerait des chiffres se rapprochant de la réalité.

Une objection importante qu'on peut encore faire à ces méthodes, c'est qu'elles ne dosent pas les acides aminés, elles donnent la quantité d'azote aminé sans indiquer la quantité réelle des acides aminés, la constitution de ces derniers, leur teneur en azote n'étant pas uniforme.

Retrouve-t-on des acides aminés dans l'urine normale?

Forssner et Œhler, Arthus nient leur existence.

Henriques et Malfatti ont toujours trouvé des acides aminés. Frey donne le chiffre de 2 à 4,5 o/o de l'azote total (20 à 50 cgr. d'azote aminé) ; 1 à 5 o/o pour Masuda, 1 à 3,5 o/o pour H. Labbé. M. Labbé et Bith donnent le chiffre 0,05 à 0,20 d'acides aminés ; Bith, dans sa thèse, admet comme chiffre normal 0,05 à 0 cgr. 35 par jour, ce qui, par rapport à l'azote total, donne 0,50 à 3 o/o.

« L'amino-acidurie physiologique est surtout d'origine exogène et varie avec la richesse en albumine de l'alimentation » (Bith).

Masuda, avec l'alimentation carnée, donne le chiffre de 3 à 5 o/o.

Dosage des acides aminés étudiés isolément. — Ces méthodes sont plus rigoureuses et doivent donner théoriquement des résultats plus intéressants, malheureusement l'étude isolée des acides aminés dans l'urine n'a fait l'objet que d'un nombre restreint de travaux.

On a pu isoler dans l'urine la phénylalanine, la tyrosine, le glycocolle (Embden et Reese, Abderhalden et Bergell), l'alanine (Abderhalden), la valine, la leucine, l'acide glutamique (Wohlgemuth), la lysine (Lœwy et Neuberg), l'ornithine (Lœwy et Neuberg), l'arginine (Lœwy et Neuberg, Wohlgemuth), la cystine, etc.

La cystine existerait dans l'urine normale de l'homme au taux de 0,01 à 0,02 par 24 heures (Chabrié n'en a pas trouvé traces). A l'état pathologique on signale une véritable cystinurie (Desmoulières).

II. — SUBSTANCES ORGANIQUES NON AZOTÉES

1° ***Acide oxalique.*** — L'acide oxalique peut manifester sa présence par l'existence de cristaux d'oxalate de chaux ; mais on ne peut nullement conclure de la quantité de ceux-ci à la quantité totale réelle d'acide oxalique ; la précipitation de ces cristaux dépendant d'autres conditions (Hélène Baldwin, Albahary). Cependant, quand un sédiment riche en oxalate coïncide avec une forte acidité de l'urine, on pourrait, pour Albahary, admettre un excès de ce sel.

L'oxalurie normale ne dépasse guère 1 cgr. 5 à 2 centigrammes par 24 heures (Autenrieth et Barth). Le rapport $\frac{\text{ac. oxalique sang}}{\text{ac. oxalique urine}}$ est de $\frac{1}{2}$.

Lœper, Albahary ont montré l'existence d'une oxalurie alimentaire déjà décrite par Bouchardat, Essbach ; certains aliments comme les asperges, les haricots verts, les épinards, le cacao, le thé, augmentent l'acide oxalique urinaire. Il en serait de même de l'alimentation carnée exclusive (Salkowski).

2° ***Glucose et glucides.*** — **Existe-t-il des glucides dans l'urine normale?** Lespiau, Brucke ont signalé, il y a longtemps, que l'urine normale contient des substances réductrices. Boudeille a plus récemment de nouveau confirmé ces faits. Fluckiger, estimant ces substances en glycose, admet que le chiffre des glucides urinaires oscille entre 1 gr. 50 et 2 gr. 50 par litre ; Salkowski donne le chiffre de 2 gr. 50 à 5 grammes par litre. Munk 1 gr. 6 à 4 gr. 7, Moritz 1 gr. 7. Gilbert et Bau-

douin ont repris cette question, en se servant de la défécation des urines par le réactif de Patein, afin d'éliminer la créatinine et l'acide urique, et en opérant le dosage par la méthode de Mohr-Bertrand ; ils concluent, avec Donzé et Lambling, Schondorff, que l'urine normale contient une petite quantité de glucides. Ces glucides sont complexes ; « il serait tout à fait inexact de n'y voir que du glucose. L'acide glycuronique, les pentoses en font certainement partie... » ; la plus grande part semble même revenir aux pentoses. Les chiffres trouvés oscillent entre 0 gr. 13 à 1 gr. 08 au litre ou 0 gr. 25 à 1 gr. 24 par 24 heures ; la moyenne émise en 24 heures serait de 66 centigrammes.

Bernier conclut d'un travail documenté que l'acide glycuronique est un élément normal de l'urine ; les conjugués de l'acide glycuronique expliqueraient la déviation faiblement lévogyre de cette urine ; il le recherche par la formation de glycurosazone et le réactif de Tollens modifié. Le glucose n'existerait pas au contraire dans l'urine normale, seul le saccharose y serait constamment décelable ; le glucose qu'on y retrouve serait dû à un dédoublement du saccharose au cours des traitements chimiques.

Stanley Benedict estime que normalement on retrouve du sucre dans les urines, environ 1 gramme, quantité variable avec le régime ; aussi pense-t-il qu'on ne doit pas parler de glycosurie en cas d'augmentation de sucre urinaire mais de glycurésie.

Neuwirth (2) admet qu'il existe dans l'urine normale, des substances qui réduisent les divers réactifs du sucre, en moyenne 941 milligrammes par jour ; 51 à 86 o/o de sucre n'est pas fermenté par la levure. Greenwald, Gross et Samet (3) concluent : « Les sucres excrétés dans l'urine normale proviennent des H de C difficilement assimilables et de substances réductrices dérivées des protides alimentaires ou des protides endogènes. La nature des premiers dépend de l'alimentation ; il peut comprendre du lactose (lait), des pentoses (fruits), des sucres caramélisés et des dextrines, le chiffre total est peu élevé. La moitié au moins du sucre de l'urine provient des protides alimentaires ou endogènes dont la désintégration aboutit probablement à des pentoses. » Chez les sujets normaux, jamais l'urine ne contiendrait de glucose. Blatherwick, Bell, Hill et Long (4) estiment que deux points sont acquis : la source principale du sucre fermentescible de l'urine résulte du métabolisme des glucides. Pour Folin, il n'y aurait, contrairement à Benedict, aucune relation entre l'excrétion du sucre non fermentescible urinaire et le métabolisme des glucides. Le deuxième point qui semble démontré c'est que des substances réductrices non fermentescibles dérivent du métabolisme des matières protidiques. Cependant avec un régime

(1) *Th. Lausanne.*
(2) *Biol. Chim.*, 1927.
(3) *Biol. Chim.*, 1924-1925, p. 401.
(4) *Biol. Chim.*, novembre 1927, t. LXXI.

constant en protides, on constate de légères variations de l'excrétion de ce sucre non fermentescible.

Glassmann arrive à chiffrer le taux de ce sucre (recherche avec la résorcine chlorhydrique) : 0,6 o/o.

Carbone urinaire total. — Le dosage du carbone urinaire total se fait par la méthode de Desgrez ou par la méthode de Dumas lorsque les urines renferment beaucoup de sucre.

L'adulte excrète 10 à 12 grammes de carbone par litre ; l'urine de l'enfant en renferme une proportion légèrement inférieure. Desgrez a montré que durant les diverses émissions de la journée, on ne constate que de faibles variations. Chapelle pense que, pendant la digestion, le carbone éliminé augmente légèrement.

L'étude du carbone total urinaire présente un grand intérêt. Le carbone total comprend : 1° le carbone correspondant au glucose urinaire (1 gramme de glucose correspond à 0,363 de carbone) ; 2° le carbone de l'urée et autres composés azotés de l'urine (on multiplie le chiffre d'azote total par 0,8) ; 3° le carbone « inoxydé ».

Sous le nom de *dyscarbonurie* proposé par Nicloux, Bickel et Kauffmann-Cosla étudient chez les diabétiques une forme d'élimination urinaire du carbone qui n'est pas le glucose lui-même mais provient de sa dégradation.

On peut rapprocher de cette étude du carbone urinaire les recherches récentes de Polonowski, Rathery, Desgrez et de Traverse sur l'indice chromique résiduel de l'urine. Cette notion dérive directement des travaux de Polonowski et Warembourg sur le plasma sanguin.

Manecad, Maasch, Stepp, Bierry, Rathery et Vivario (1), Deutschberger, Roche avaient noté l'existence d'une quantité importante de l'indosé (50 o/o du carbone total).

Polonowski a démontré qu'une grande partie de ce carbone indosé rentrait dans la constitution de corps ternaires intermédiaires du catabolisme du glucose (glycérol, acide pyruvique, etc.). Pour mesurer le taux de ces corps, il a eu recours à la méthode d'oxydation chromique. Il obtient ainsi un indice chromique total I. C. T. toujours supérieur à l'indice chromique du glucose I. C. G. présent dans le plasma. La différence entre les deux indices lui donne l'indice chromique résiduel I. C. R. dû évidemment à l'oxydation de ces corps ternaires.

Chez l'homme normal à jeun, l'I. C. R. oscille entre 0,30 et 0,60, chez les autres mammifères, le chimpanzé excepté, il est de 0,71, chez les oiseaux de 0,98. Dans l'I. C. T., l'urée n'est pas oxydée mais hydrolysée, l'acide urique n'utilise qu'une fraction négligeable du mélange chromé. Par contre, la créatinine, les acides aminés, les acides oxyprotéiques influent sur l'indice d'oxydation. Toutefois l'ensemble de tous

(1) *Soc. Biol.*, 2 juin 1920.

ces composés azotés non protéiques du plasma ne peut rendre compte au grand maximum que de 50 o/o de la valeur de l'I. C. R. normal.

Dans le diabète, l'I. C. R. est augmenté. Dans les néphrites il l'est également, mais il faut alors faire jouer un rôle plus important à la rétention azotée (Polonowski et Warembourg, Rathery et de Traverse).

Polonowski conclut que tout I. C. R. plasmatique dépassant 0,60 (en dehors de l'urémie), toute élévation de cet indice 3/4 d'heure après ingestion de 100 grammes de glucose, révèle un trouble du mécanisme glyco-régulateur de l'organisme.

III. — INDOSÉ URINAIRE ORGANIQUE

On entend sous le nom d'indosé urinaire organique ou de matières extractives urinaires « l'ensemble des substances inconnues qui constituent la différence entre le poids total des matières organiques et la somme des poids des matières organiques dosées ».

Cet indosé sera essentiellement variable suivant les auteurs et la grandeur de cet indosé deviendra de moins en moins forte à mesure qu'on arrivera à connaître et à doser les différentes substances organiques contenues dans l'urine.

On faisait rentrer autrefois dans l'indosé urinaire toute une série de substances qu'on peut actuellement doser et qui doivent en être distraites, par exemple l'acide oxalique, les acides aminés. Ne doivent aujourd'hui être comprises dans le groupe de l'indosé urinaire que des substances qu'on arrive à caractériser qualitativement sans pouvoir les doser ; nous citerons l'allantoïne, l'urobiline, les acides oxy-protéiques, les corps adialysables (Eliascheff), les corps à allure de polypeptides, l'uro-hypertensine, etc.

Il faut distinguer du reste le non-dosé azoté et le non-dosé non-azoté.

Cet indosé urinaire a été étudié par Donzé et Lambling, H. Labbé et Vitry, Bouchez.

Importance quantitative. — Le poids du non-dosé organique pour 24 heures varie entre 3 gr. 97 et 23 gr. 43 (Bouchez), moyenne 16 gr. 72 (1). Il constitue 6,1 o/o de l'azote total (C. Vallée).

En valeur absolue le poids du non-dosé est maximum avec le régime très carné, diminue avec le régime lacté, il est peu influencé par le régime hydrobarconé et présente sa valeur minima avec le jeûne total.

(1) *J. Phy. et Path. gén.*, 1912.

En *valeur relative*, le non-dosé organique varie dans des limites bien moins étendues.

Nous conclurons que le non-dosé organique provient en assez grande partie de l'alimentation.

Composition centésimale du non-dosé et les variations du carbone et de l'azote. — *a*) Le non-dosé est en général assez *riche en carbone*; pour les urines du régime lacté et du jeûne, la teneur du non-dosé organique en carbone est restée comprise entre 27 et 38 o/o.

b) Le *non-dosé azoté* est éminemment variable avec le régime. A l'alimentation fortement carnée, la quantité d'azote non dosé o/o d'azote total est de 6,26 o/o. Pour le régime lacté et le jeûne, on peut considérer le non-dosé organique azoté comme si petit qu'il ne peut être retrouvé par nos méthodes actuelles de recherche. Maillard expérimentant chez des sujets jeunes à un régime constant trouve 11,15 o/o d'azote indéterminé. La qualité de l'aliment joue donc un rôle capital, puisque l'ingestion d'un certain poids d'azote à l'état de viande fournit plus d'azote non-dosé que l'ingestion d'un poids égal d'azote sous la forme de lait.

Une partie des acides oxyaromatiques proviennent des fermentations intestinales mais une autre partie est un produit du travail cellulaire.

Indialysable urinaire. — L'indialysable urinaire a été étudié par A. Gautier, Elacheff, Abderhalden et Pregl, Savaré, André Bernis, C. Vallée, Henri Labbé et G. Vitry.

La quantité moyenne d'indialysable organique serait pour H. Labbé et Vitry chez l'individu normal de 1 gr. 55 par jour, 5,13 o/o de l'extrait organique urinaire.

Cet indialysable renfermerait une assez forte proportion d'azote, 15,3 o/o, ce qui représente 0,24 d'azote par 24 heures, soit 3,27 o/o de l'azote total urinaire.

Ces corps indialysables ont « une réaction acide et leur acidité représenterait une faible portion de l'acidité urinaire primitive, 4 o/o ». Leur composition les « rapprocherait des substances albuminoïdes et de leurs premiers produits de dédoublement, les polypeptides » (H. Labbé et Vitry).

Azote colloïdal. — MM. Labbé et Dauphin ont étudié les variations de l'azote colloïdal urinaire.

Pour ces derniers auteurs, chez les sujets sains l'azote colloïdal varie de 0,031 à 0,201 par 24 heures. — Il est influencé par le régime alimentaire; très faible avec le régime lacté, il serait plus abondant avec le régime carné. Cet azote colloïdal s'élève en cas de cancer du tube digestif; le rapport de l'azote colloïdal à l'azote total passe de 0,25 à 1,45 o/o, *chiffre normal*, à 1,50 à 6,6 o/o, il en serait de même dans

les affections hépatiques, 4,9 à 5,5 o/o (Mancini) et gastriques (2,5 à 3,2 o/o).

Einhorn, Kahn, Rosenbloom estiment que le dosage de la substance azotée précipitée par l'alcool peut être utile dans le diagnostic des tumeurs malignes.

Maillard a étudié parmi l'indosé azoté, l'azote des bases précipitables par l'acide *silico-tungstique* (azote alcaloïdien de H. Guillemard) ; il estime que pour 100 d'azote total on en trouve 0,57.

IV. — PIGMENTS

Sous le nom de pigment, nous étudierons l'ensemble des substances dont les unes sont normalement éliminées sous forme de matières colorantes (pigment proprement dit), tandis que les autres, normalement excrétées sous forme de composés incolores (chromogène) n'apparaissent dans l'urine à l'état de pigment qu'à la faveur de conditions spéciales, le plus souvent pathologiques.

Urochrome. — On désigne sous ce nom la matière colorante jaune de l'urine normale. Sa composition chimique et son origine réelle étaient encore jusqu'ici assez mal définies. Certains auteurs (Dombrowski font de l'urochrome une substance riche en soufre, voisine, quant à sa constitution, des acides oxyprotéiques urinaires. D'autres auteurs (Hohlweg, Salomonsen, Mancini, etc.) ont étudié sous le même nom d'urochrome une substance ne contenant pas de soufre, riche en groupements pyrroliques.

A côté de l'urochrome, il existe dans l'urine normale, une substance capable par oxydation, au moyen du permanganate de potassium, d'augmenter l'intensité de la coloration jaune de l'urine en se transformant en urochrome (réaction de Moriz Weisz). C'est l'*urochromogène* ; il en existerait deux types *a* et *b*, l'*a* monoxydé n'est révélé par la diazoréaction d'Ehrlich que lorsqu'il est transformé en urochromogène *b* (Mladenof).

Fischer et Zerweck (1) admettent que l'urochrome est un polypeptide donnant à l'hydrolyse par les acides de la tyrosine, de l'histidine, de l'arginine et de petites quantités de leucine. Il ne contient ni lysine, ni pyrrol et la cystine pourrait faire partie de la molécule.

Rangier (2) a fait sur l'urochrome une série de recherches très intéres-

(1) *Physiol. Chem.*, 1924, t. CLVII, p. 176).

(2) *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8e série, 16 octobre 1935, t. XXII ; *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1935, t. XVII, p. 502 ; Congrès Vittel, septembre 1935.

sante. Ce pigment contient cinq éléments : C, H, O, N, S : l'existence de ce dernier élément est certaine : il est soluble dans l'eau et l'alcool dilué, insoluble dans les solvants organiques usuels.

Rangier prépare l'urochrome en soumettant à la dialyse sur cellophane les produits d'*élution* ammoniacale évaporés et filtrés.

Il se présente ainsi sous l'aspect d'une substance amorphe, de couleur ocrée par transparence que l'on peut détacher ou cristalliser sous forme de particules colorées en brun.

Rangier a montré que l'urochrome est la substance solubilisante de l'acide urique urinaire. Il se forme ainsi un complexe « acide urique-urochrome ».

L'urochrome se trouverait sous deux formes : l'urochrome SS forme oxydé et l'urochrome SH forme réduite.

Urobiline. — L'urobiline est un pigment qui possède la propriété de donner en solution chloroformique et ammoniacale, une belle fluorescence verte par addition d'un sel de zinc. Quelques heures après son émission, l'urine en contient toujours une petite quantité tandis que l'urine normale n'en présente pas. L'urine fraîche renferme, par contre, un chromogène incolore, l'urobilinogène, dont les solutions par exposition à l'air et à la lumière se transforment en urobiline.

Pour la plupart des physiologistes, l'urobiline et la stercobiline que contiennent les matières fécales seraient un seul et même corps prenant naissance dans l'intestin au cours de l'attaque des pigments biliaires (bilirubine, biliverdine) déversés par la bile.

L'urobiline entérogène, ramené au foie par la veine porte, serait utilisée pour la reconstitution de pigment biliaire. L'urine normale, ne contiendrait à l'état d'urobilinogène que des traces infinitésimales d'urobiline ayant échappé au travail hépatique. En cas de diminution d'activité du foie, l'urobiline serait abondante dans l'urine.

Carrié admet que deux facteurs sont nécessaires pour la production de l'urobilinurie : d'une part, un trouble de la fonction hépatique ; d'autre part, la perméabilité des voies biliaires.

Gilbert et Herscher pensent, au contraire, que c'est le rein qui transforme la bilirubine en urobiline et que, par conséquent, l'urobilinurie serait un signe de cholémie.

D'autres auteurs (Guillain et Troisier, Widal et Joltrain) estiment que l'urobiline pourrait se former dans le plasma même directement aux dépens de l'hémoglobine, lors des grandes hémorragies ou au cours des affections s'accompagnant d'hémolyse.

Porphyrine. — La porphyrine est un pigment qu'on peut obtenir artificiellement en partant de l'hématine.

Normalement, il en existe des traces dans l'urine (o mgr. 5 par litre et 2 milligrammes o/o dans les matières fécales.

Pathologiquement les urines peuvent renfermer des quantités impor-

tantes de porphyrine ; elles prennent alors une coloration vin de Porto et foncent à l'air ; cette coloration proviendrait non de la porphyrine mais de l'urofuchsine qui l'accompagne presque toujours. L'usage prolongé du sulfonal, du trional ou du véronal provoque de la porphyrinurie toxique.

Indoxyle. — L'indoxyle est une substance chimiquement définie se présentant en cristaux jaunes très solubles dans l'eau et dont les solutions vertes et dichroïques s'oxydent à l'air avec une surprenante rapidité en laissant déposer une matière fortement colorée en bleu : hémi-indigotine (adjonction HCl ou eau oxygénée ou perchlorure de fer).

L'indoxyle, produit d'oxydation de l'indol, est le β-oxy-indol ; il peut donner avec les acides minéraux et organiques, des produits de conjugaison, des éthers.

L'indol d'où dérive l'indoxyle prend naissance dans l'organisme au cours de la putréfaction intestinale et provient de l'attaque du tryptophane par les espèces microbiennes (bacilles coli, proteus, etc.).

L'urine des animaux nés et élevés aseptiquement ne contient pas trace de composés de cette série (Metchnikoff et Vollmann), ce qui semblerait démontrer son origine microbienne ; certains auteurs admettent cependant que l'indol peut résulter de l'action des sucs pancréatique et intestinal sur le tryptophane. Résorbé par la muqueuse intestinale, l'indol composé toxique est oxydé puis l'indoxyle formé, est arrêté par le foie qui le détruit en partie et engage l'excès dans des combinaisons peu ou pas toxiques avec l'acide sulfurique ou l'acide glycuronique. C'est en majeure partie à l'état d'indoxyl-sulfate de potassium que l'urine normale qui jamais ne renferme d'indoxyle libre, élimine le pigment.

Maillard admet dans l'urine normale des 24 heures le taux de 12 à 32 milligrammes.

Pigments scatoliques. — Ces pigments dérivent du scatol ou méthyl-indol (Porcher et Hervieux) qui est l'un des précurseurs de l'indol dans la destruction microbienne du tryptophane.

De coloration rouge, ils se forment immédiatement par l'addition à l'urine de HCl ; mais ils sont insolubles dans le chloroforme et solubles dans l'alcool amylique.

Le chromogène du pigment serait pour Porcher et Hervieux un constituant normal de l'urine ; pour Maillard, il n'existerait pas dans l'urine de dérivés scatoliques ; le rouge de scatol serait un produit de condensation de l'indol avec l'acide indolcarbonique.

Les variations des pigments scatoliques (urohématine, uroroséine) sont identiques à celles de l'indoxyle urinaire.

L'uroroséine fait partie des éléments d'origine protéique, elle a pour source les protides capables après hydrolyse par les diastases digestives de libérer du tryptophane. Pour certains auteurs l'uroroséine, le rouge de scatol, la purpurine, l'urohématine, l'uroérythrine, l'*uromélanine*

seraient identiques. Ces auteurs, et en particulier Maillart, ont considéré le rouge de scatol comme un produit de condensation de l'indol avec l'acide indolcarbonique. Maillart isolait ce corps par épuisement des urines après acidification, à l'aide de l'alcool amylique (ceci après avoir déjà fait un premier épuisement au chloroforme en milieu oxydant).

D'autres auteurs, au contraire (Herter), considérant qu'à l'étage intestinal le tryptophane peut subir toute une série de dégradations et passer par les termes acide-indol propionique, indol acétique, indol carbonique, scatol et indol, pensent que certains de ces éléments peuvent passer dans l'urine ; les autres subissent au niveau du foie (scatol et indol) de nouvelles transformations donnant le chromogène du rouge scatolique ou les dérivés indoxyliques. Ce serait l'acide indol-acétique qui, en présence des nitrites de certaines urines et sous l'action d'un acide ajouté, donnerait la coloration connue sous le nom d'urorosérine. Ces notions sont loin d'être définitives.

V. — FERMENTS URINAIRES

On a cherché à déceler dans l'urine les ferments digestifs. On a dosé la lipase, l'amylase, la pepsine, la trypsine et l'antitrypsine.

La ***trypsine*** ne se trouve dans l'urine qu'à l'état de traces (Bamberg, Hoffmann). Le pouvoir antitryptique de l'urine a été étudié par Doblin; normalement il est très faible. Schippers regarde comme influant sur le pouvoir antitryptique la teneur en albumine, en sels et particulièrement en NaCl.

La ***lipase*** est de recherche assez délicate ; les auteurs ne sont pas du reste d'accord sur la valeur réelle des techniques employées.

Loeper et Ficaï ont utilisé la technique recommandée par Achard et Clerc (monobutyrine avec dosage colorimétrique de l'acidité formée à 37° au moyen de la phénolphtaléine et du carbonate de soude). Les auteurs concluent de leurs recherches que la lipase n'existe dans l'urine normale qu'à l'état de traces. Elle apparaît, par contre, au cours des albuminuries dès que les cellules de l'épithélium rénal sont en voie de désintégration et accompagne la cylindrurie ; elle est bien plus abondante dans la néphrite aiguë que dans la néphrite chronique. Il n'y aurait aucun parallélisme entre la lipase sanguine et la lipase urinaire. La lipase urinaire serait un ferment d'origine rénale ; la lipasurie notable indiquerait la désintégration du parenchyme rénal.

Amylase. — L'amylase existe normalement dans l'urine.

Le *chiffre d'amylase normale* semble être indépendant de la nourri-

ture (Ambard et Binet). Enriquez et Binet préfèrent cependant pour la rechercher donner à leurs malades un régime fixe.

L'urine normale renfermerait, pour Læper, 0,20 à 0,25 p. 1.500 d'amylase. Enriquez, Ambard et Binet calculent l'activité amylolytique des urines en unité sucre-gramme-heure ; elle varierait normalement dans des limites assez étendues : 14,3 unités à 48 unités.

Pepsinurie. — La pepsine urinaire fut mise pour la première fois en évidence par Brucke en 1861. De nombreux travaux ont paru sur cette question.

Certains auteurs considèrent la pepsine urinaire comme un produit complexe dont l'identité avec la pepsine gastrique n'est pas démontrée (Læper).

Grober, Ellinger et Scholz ont montré que la pepsine urinaire était formée d'un mélange de ferments et de proferment. Neumeister a insisté sur le rôle de l'épithélium rénal transformant partiellement le proferment en ferment.

La pepsinurie serait sous la dépendance de la résorption de la pepsine gastrique inutilisée ou résorbée en excès (Frouin) ; elle relève peut-être d'un autre mécanisme (Læper).

Le pouvoir peptique est plus considérable dans l'urine du matin que dans celle du soir (Grutzner, Hoffmann). Pour Fuld et Hirayama, les urines émises immédiatement après les repas (première demi-heure) renfermeraient une quantité absolue de pepsine plus considérable.

L'urine des enfants et des nourrissons contiendrait beaucoup moins de proferment que l'urine des adultes.

Chiray et Clarac utilisent la digestion de l'édestine pour mesurer la valeur de la pepsinurie.

B. — *ÉLÉMENTS MINÉRAUX*

SUBSTANCES MINÉRALES

Les substances minérales de l'urine sont :

Les *chlorures ;*
Les *phosphates ;*
Les *sulfates ;*
Les *sels de potassium, de sodium, de calcium, de magnésium.*

Nous les étudierons successivement.

A. — *CHLORURES*

Le chlorure urinaire est constitué presque exclusivement par du *chlorure de sodium*. Il se combine également cependant avec le potassium.

Aussi est-ce une erreur d'exprimer les déterminations de substances chlorés dans l'urine sous forme de NaCl.

L'ion Cl peut être dans l'urine dans le même état de concentration que dans le plasma, s'y trouver concentré ou même être à un état de concentration moindre que dans le plasma.

Variations physiologiques. — L'adulte élimine en moyenne 12 à 14 grammes de chlorure de sodium par 24 heures.

Variations alimentaires. — L'alimentation a une influence *très grande* sur l'excrétion des chlorures à l'état normal.

L'influence des repas est très nette. Une demi-heure à une heure après le début du repas, on constate une ascension des chlorures suivie d'une chute relevant de l'utilisation du chlorure de sodium du sang pour la formation de l'HCl du suc gastrique ; survient ensuite une ascension débutant de 3 à 5 heures après le repas et dépendant de l'absorption intestinale des chlorures. La valeur des chlorures de la nuit est basse, ils augmentent et le *p*H urinaire également, au moment du réveil.

B. — *PHOSPHATES*

Dans le sang le phosphore se trouve sous des formes très diverses :

Phosphore total			309 à 591 mgr. o/oo.
» lipidique. . . .	Sang total . .	107 mgr. à 131 mgr. o/oo
	Plasma . . .	38 mgr. à 95 mgr. »
	Globules . .	131 mgr. à 192 mgr. »
» nucleo-protidique.	Sang total . .	26 mgr. à 28 mgr. »
» minéral	Sang total . .	20 mgr. à 47 mgr. »
	Plasma . . .	21 mgr. à 49 mgr. »
	Globules . .	9 mgr. à 54 mgr. »

Le phosphore existe dans l'urine sous forme d'acide phosphorique combiné aux bases ascalines ou alcalino-terreuses ; la première combinaison forme les deux tiers, la seconde un tiers du chiffre global.

Une faible fraction du phosphore urinaire est représentée par du phosphore incomplètement oxydé, c'est-à-dire par du phosphore organique en majeure parite à l'état de glycérophosphates (Sotnitschewsky, Lépine, Eymonnet et Auber).

Les phosphates alcalins sont très solubles (potassium, sodium).

Les phosphates alcalino-terreux se présentent sous la forme de phosphates de calcium ou de magnésium.

Les phosphates forment trois sels : mono, bi ou trimétalliques ; le phosphate tricalcique n'existe jamais primitivement dans les urines ; le phosphate monocalcique est très soluble, le phosphate bicalcique insoluble.

Suivant que les urines renferment le phosphate de chaux surtout à l'état mono ou bicalcique, les urines seront claires ou lactescentes.

Cette précipitation des phosphates n'indique nullement un excès de phosphates urinaires, mais elle est la résultante d'une hypoacidité urinaire surajoutée à l'existence d'une base précipitante.

Lescœur et Viala ont montré que lorsque l'urine est hypoacide (*p*H supérieur à 6) cette précipitation se produit par suite de la prédominance de phosphate bicalcique.

Quand les urines ont un *p*H égal à 6, elles sont sur la zone des précipitations possibles et il suffit d'un surcroît d'apport en chaux pour que la précipitation se produise.

La zone dangereuse pour la précipitation serait atteinte avec un *p*H supérieur à 6,5 (6,6-6,7). Dans ce cas les phosphates bimétalliques prédominent.

Un sujet normal au régime mixte ayant un *p*H de 5,9 (moyenne habituelle), on constate 87 de phosphate mono et 13 de phosphate bi.

On sait que dans une même période de 24 heures, la réaction des urines peut se modifier très rapidement, d'où des changements dans l'élimination du type de phosphate.

Variations physiologiques. — La quantité totale du phosphate urinaire varie considérablement avec le régime alimentaire, avec l'état fonctionnel du tube digestif. L'homme élimine 65 à 70 o/o de phosphore par l'urine et le reste par les fèces. Le taux moyen d'élimination phosphorée serait de 2 gr. 19 à 3 gr. 58 exprimé en P^2O^5 par 24 heures. En réalité, seule a de la valeur la quantité de P^2O^5 par kilogramme de poids du corps ; elle serait, pour J. Teissier, de 0 gr. 030, de 0 gr. 035 pour Maillard.

M. Labbé et Fabrykant estiment que ces chiffres n'ont qu'une valeur très secondaire car ils font jouer un rôle capital à la quantité et à la qualité des aliments ingérés (Shermann et Hawk, etc.).

Il est important de connaître le rapport de l'acide phosphorique à l'urée (F. X. Gouraud).

On peut admettre que, d'une façon générale, l'excrétion de P^2O^5 suit une marche parallèle à celle de l'urée ; ce rapport est de 8 à 11 o/o. Quand il est supérieur à ce chiffre, c'est qu'il existe de la phosphaturie vraie.

La courbe nyctémérale d'élimination du phosphore est assez constante avec un maximum d'excrétion très net pendant la nuit (Fiske, Broadhurst et Leathes, Campbell et Leathes). Il existe chez le sujet à jeun

un minimum matutinal de 9 heures à 11 heures du matin avec un relèvement maximum dans l'après-midi et le soir. Ensuite la courbe décroît régulièrement pendant la nuit. Cependant la quantité totale de phosphore éliminé pendant la période nocturne est supérieure à celle de la période diurne. Les auteurs, qui sont en général d'accord sur la baisse matutinale, le sont moins sur la période de plus forte sécrétion ; Campbell et Webster admettent une hypersécrétion pendant le sommeil due à l'acidose.

La voie d'excrétion prépondérante des phosphates est le rein avec le régime animal et l'intestin avec le régime végétal, les deux faits sont en relation avec l'apport plus ou moins grand de Ca et la réaction ionique urinaire ; dans le jeûne, l'urine continue à excréter des phosphates. Le phosphore proviendrait alors de la désintégration des combinaisons phosphorées endogènes.

L'âge du sujet a une certaine importance ; chez le nouveau-né, il y aurait très peu d'excrétion phosphorée, de même chez le vieillard ; par contre, vers 4 à 6 ans, l'élimination phosphorée par kilogramme serait maxima (Barral).

L'exercice musculaire augmente l'excrétion phosphorée (Flint, Maillard, Embden et Grafe). Cette opinion n'est pas du reste admise par tous les auteurs : Œrtel, Kaup, notent une diminution ; Hartmann, Piazza, ne constatent aucune modification dans l'excrétion du phosphore.

Toutes ces recherches portant sur l'élimination du phosphore sont assez contradictoires ; il est probable que de multiples causes interviennent, faisant varier les résultats obtenus.

Variations pathologiques. — La phosphaturie vraie est très rare (rachitisme, avitaminose, ostéopathie de Recklinghausen, hyperparathyroïdie, etc.). La phosphaturie apparente est bien plus fréquente, il y a précipitation des phosphates de chaux dans les urines. Ce phénomène est dû à l'alcalinité de l'urine et à la prépondérance de phosphate bicalcique. En chauffant l'urine, un précipité apparaît qui se dissout en ajoutant quelques gouttes d'acide acétique.

Soufre urinaire. — Le soufre se présente dans l'urine sous deux formes constituant le soufre acide ou complètement oxydé et le soufre neutre ou incomplètement oxydé.

Soufre complètement oxydé ou soufre acide. — Il comprend :

a) Les *sulfates minéraux ;*

b) Les *sulfates conjugués* (éthers sulfuriques, sulfo-conjugués, sulfo-éthers), résultant de la saturation de l'acide sulfurique à la fois par un métal alcalin (sodium ou potassium) et par une substance aromatique (phénol, crésol, indoxyle, etc.).

Le soufre acide représente plus des 3/4 du soufre urinaire.

Soufre incomplètement oxydé ou soufre neutre. — Il s'agit là de composés comme les acides oxy-protéiques, la cystine, la taurine, les sulfocyanates, etc.).

Le soufre organique urinaire a été étudié dans son ensemble par C. Lefèvre et M. Rangier. Il correspond à 15 o/o du soufre total. Ce chiffre organique comprend :

a) Des sulfocyanures (2,6 o/o du soufre organique total ;

b) Une petite quantité de cystine et probablement de méthionine (7 à 8 o/o) ;

c) Des tauro-carbamates alcalins (10 o/o) ;

d) Des substances de poids moléculaire élevé faisant partie de l'indialysable (80 o/o). Ces substances représentent des corps assez mal définis auxquels on aurait donné primitivement le nom d'acides oxy-protéiques. Or, d'après les travaux de Bondzinsky, Abderhalden et Pregl, Lieebrmann, Horuguchi, Nokayama, Vallée, Thudicum, Dombowsko, Fischer et Zerweck, ces corps seraient des polypeptides soufrés contenant des carboxyles — COOH libre. Un seul est bien connu, c'est l'*urochrome*. C. Lefèvre et M. Rangier n'ont jamais rencontré d'hyposulfites et de sulfures dans l'urine humaine normale.

Variations physiologiques. — La quantité totale moyenne d'acide sulfurique s'exprime en SO^3 éliminée en 24 heures = 2 gr. 50 à 3 gr. 50 (Gérard) ;

Le soufre neutre constitue 15 à 20 o/o, soit 1 à 2/10 du soufre total ;

Le soufre des sulfo-conjugués, 8 à 9 o/o, soit à peine 1/10 du soufre total ;

Le soufre des sulfates, 70 à 80 o/o, soit 7 à 8/10 du soufre total.

Variations alimentaires. — Le régime carné augmente l'élimination du soufre total ; le régime végétal et l'inanition diminuent l'excrétion du soufre total.

Le travail musculaire augmente la quantité du soufre total.

Les variations du soufre total sont parallèles à celles de l'azote.

Le régime végétal augmente la proportion des sulfates conjugués.

L'élimination des phénolsulfates est très variable ; elle est particulièrement accentuée en cas de putréfaction intestinale.

Chaux et magnésie. — La chaux et la magnésie se trouvent surtout dans l'urine à l'état de chlorures et de phosphates. Il est difficile de savoir exactement si le rein les concentre car le Ca n'est pas uniquement à l'état d'ions libres dans le plasma.

L'homme adulte élimine en 24 heures 0 gr. 35 de chaux (CaO) et 0 gr. 60 de magnésie (MgO) (Yvon). Pour Platt, 0 gr. 30 de chaux et 0 gr. 40 de magnésie.

Valeur séméiologique. — L'urine n'est pour la chaux qu'une voie d'élimination secondaire ; c'est surtout par l'intestin que s'excrète cette base. Mais l'introduction dans l'organisme ou la production par les tis-

sus de beaucoup d'acides amène un effet inverse (Lambling). Cela tient surtout à des modifications dans la solubilité des phosphates (phosphate monocalcique très soluble, phosphate bicalcique insoluble). Ainsi le régime carné augmente la quantité de chaux urinaire aux dépens de la chaux fécale, tandis que le régime végétal produit l'effet inverse.

Il en est de même pour la magnésie, mais la quantité éliminée par l'urine est plus forte que pour la chaux, tout en restant toujours inférieure à celle des fèces.

Chez le sujet sain, la proportionnalité entre les éliminations urinaire et fécale varie dans de larges proportions suivant certains facteurs dont les principaux sont le régime alimentaire, le fonctionnement gastrique et intestinal.

Magnus Lévy donne les proportions suivantes (pour 100 parties de Ca).

	Urines	*Fèces*
Régime carné absolu : chien	[illegible]	73
» végétarien (herbivore).	4	94

L'inanition augmente l'excrétion de Ca urinaire, celle-ci dépasse celle de magnésie.

Sodium et potassium. — Le sodium n'est pas dans le même pourcentage dans le sang et dans l'urine, mais normalement les différences sont peu marquées, il varie dans l'urine, s'y trouvant à même concentration que dans le sang ou dans un état de concentration légèrement inférieur ou supérieur. Quant au potassium il est concentré dans son passage à travers le rein et cela beaucoup plus régulièrement que le sodium.

Le potassium existe dans l'urine surtout à l'état de chlorure de potassium ou de combinaison avec l'acide phosphorique.

Le sodium est combiné soit à HCl surtout, soit en partie à l'acide phosphorique et à l'acide urique.

L'élimination moyenne de **K** (calculée en **KOH**) serait de 2 gr. 80 à 3 gr. 50, celle de Na de 3 gr. 10 à 6 gr. 50 (1).

L'alimentation carnée augmente l'élimination de potasse (Bunge) ; la nourriture végétale celle de soude ; l'inanition fait accroître l'excrétion de sels potassiques.

La soude a sa principale voie d'élimination par le rein car elle suit dans l'organisme le même chemin que le chlore mais leur élimination n'est pas nécessairement parallèle ; il n'en est pas de même de la potasse qui est éliminée en partie dans les fèces.

L'élimination du Na par le rein aurait une importance considérable au point de vue du mécanisme des œdèmes. L'ion Na provoquerait l'hydratation et non l'ion Cl (L.-F. Meyer, Magnus-Lévy, L. Blum).

Ph. Hartog (2), étudiant les modifications du sodium dans les néphri-

(1) Gérard. *Traité des Urines.*
(2) Ph. Hartog. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, sept.-oct. 1937, t. XIX, nos 9-10.

tes parallèlement à celle du Cl, arrive à cette conclusion que l'ion Na n'a pas une action hydratante, les éliminations du Cl et du Na étant parallèles dans les néphrites avec œdèmes. Dans certains cas de néphrite sèche, le sodium est plus retenu que le Cl.

RAPPORTS UROLOGIQUES

Les rapoprts urologiques sont basés sur ce fait que l'élimination de certains produits dans un organisme sain suit une marche parallèle. Un trouble dans ces rapports pourra donc donner des résultats importants sur la qualité des échanges et non sur leur quantité.

Technique. — Pour que ces rapports urologiques aient une réelle valeur diagnostique, il faudrait, d'une part, mettre le sujet à des régimes alimentaires déterminés, et, d'autre part, déterminer des analyses en série (au moins pendant 6 jours) (Desgrez et Ayrignac) (1).

Ces auteurs ont ainsi proposé une série de régimes et calculé la valeur des différents coefficients urologiques moyens avec ces régimes.

Résultats généraux (d'après Desgrez et Ayrignac). — **Etude des régimes.** — *Régime I.* — Régime lacté absolu :

Lait	2.500 grammes

Régime II. — Régime ovo-lacté :

Lait	1.500	grammes
Œufs	2	»
Pain	200	»
Pommes de terre	200	»
Beurre	30	»
Sel	6	»

Régime III. — Régime mixte lacto-végétarien :

Lait	1.000	grammes
Pain	200	»
Pommes de terre	300	»
Beurre	30	»
Sucre	50	»
Haricots	50	»
Sel	6	»
Tilleul	10	»
Eau	1.000	»

Régime IV. — Régime mixte faiblement carné :

Viande	150	grammes
Pain	200	»
Haricots	125	»
Pommes de terre	350	»

(1) *C. R. Acad. Sc.*, 1906; *J. Phys. et Path. gén.*, 1915; *Soc. biol.*, 31 mars 1906.

Sucre	50 grammes
Beurre	40 »
Sel	6 »
Tilleul	10 »
Eau	1.500 »

Régime V. — Régime fortement carné :

Viande	450 grammes
Pain.	200 »
Pommes de terre	200 »
Beurre	75 »
Sucre	40 »
Tilleul	10 »
Sel	6 »
Eau	1.500 »

Régime VI. — Régime végétarien absolu :

Pain.	300 grammes
Pommes de terre	300 »
Lentilles.	150 »
Farine d'avoine	50 »
Beurre	100 »
Sel	6 »
Tilleul	10 »
Eau	1.500 »

Coefficients urologiques moyens.

Régimes	*Régime I Lacté absolu*	*Régime II Mixte ovo-lacté*	*Régime III Mixte lacto-végétarien*	*Régime IV Mixte faiblement carné*	*Régime V Mixte fortement carné*	*Régime VI Végétarien absolu*
Coefficient azoturique $\frac{AzU}{AzT}$	0,86	0,86	0,81	0,82	0,82	0,78
$\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$	0,243	»	0,306	0,318	0,228	0,456
$\frac{\text{Acide phosphorique}}{\text{Az total}}$ . . .	0,218	»	0,191	0,165	0,128	0,189
$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Az total}}$	0,190	»	0,195	0,187	»	0,211
$\frac{\text{Soufre oxydé}}{\text{Soufre total}}$	0,900	»	0,845	0,845	»	0,740
$\frac{\text{Soufre conjugué}}{\text{Soufre total}}$	0,085	»	0,081	0,068	»	0,143

Étude de la valeur séméiologique des différents rapports urologiques. — **Rapport de l'urée à l'azote total.** — Ce rapport indique le degré d'utilisation azotée ; plus la nutrition tendra à la perfection, plus le chiffre d'urée sera élevé et plus le rapport $\frac{AzU}{AzT}$ se rapprochera de l'unité.

Normalement, ce rapport serait de 0,81 (pour Maillard) ; il varie avec le mode d'alimentation (Desgrez et Ayrignac) ; il est un peu plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

La diminution de ce rapport peut provenir d'une surproduction ou d'une destruction insuffisante des déchets azotés ; elle est souvent en rapport avec un état de déchéance du foie.

L'augmentation de ce rapport montrerait un état de suractivité de la nutrition.

Robin la signale dans le diabète. Tous les auteurs sont du reste loin d'être d'accord sur ce dernier fait.

On tend aujourd'hui à critiquer la valeur séméiologique de ce rapport. En effet, si, d'une *façon générale*, un abaissement de ce coefficient au-dessous de 75 indique une nutrition anormale, « il est totalement impuissant à révéler soit la nature soit le mécanisme de la perturbation des échanges, en particulier à propos de l'intégrité ou de l'altération de la fonction uréogénique... Le coefficient azoturique, considéré isolément, est dépourvu de signification précise. On peut, en effet, enregistrer l'abaissement de ce coefficient jusqu'à des valeurs très faibles, inférieures même à 70, coïncidant avec une uréogenèse normale, car la part de l'urée dans l'azote total peut diminuer non seulement du fait que les précurseurs de l'urée auront été excrétés sans avoir subi les transformations normales, mais encore du fait que des corps azotés non uréogènes, la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, etc., auront été éliminés en quantité anormalement abondante » (Lanzenberg).

J. Bret et Boulud estiment qu'un rapport très abaissé entre 60 et 75 indique des lésions profondes du rein et qu'un rapport très élevé supérieur à 80 relève d'un processus asphyxique et d'une pléthore veineuse.

Rapports de l'azote ammoniacal à l'urée et à l'azote total. — Ces rapports ont été étudiés par différents auteurs et sous différentes formes. Nous ne retiendrons que *quatre de ces rapports*.

Rapport de Maillard. — Pour remédier à l'insuffisance des indications que peut fournir le rapport $\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}}$, Maillard a proposé de rechercher les deux rapports suivants :

Indice d'imperfection uréogénique :

$$\frac{\text{Az ammoniacal}}{\text{Az urée} + \text{Az ammoniacal}}.$$

Coefficient d'oxydation vraie :

$$\frac{\text{Az urée}}{\text{Az urée} + \text{Az ammoniacal}}.$$

Le premier de ces rapports, le plus important, permettrait « de mettre mieux en relief les variations de la fonction uréopoïétique bien isolée des autres en écartant l'azote hippurique, créatinique, purique, oxyprotéique et urochromique dont les relations avec la fonction uréopoïétique sont sans doute moins directes ». Ce rapport est normalement de 6,58 o/o (6,19 pour Donzé et Lambling, 6,3 pour Lanzenberg) ; cela veut dire que 6,58 o/o de l'ammoniaque ont échappé à l'uréogenèse parce qu'ils sont restés combinés à des acides (minéraux et organiques).

Le second rapport mesurerait le pouvoir d'oxydation de l'organisme « sur les acides gras ou chaînons carbonés voisins préalablement libérés » (Maillard).

Rapports de Lanzenberg. — Lanzenberg critique la dénomination donnée par Maillard à son coefficient d'indice d'imperfection uréogénique tout en admettant la valeur de ce rapport. Il propose, sous le nom de *coefficient d'acidose*, le rapport suivant voisin de celui décrit par Maillard mais dont la formule est plus explicite :

$$\frac{\text{Azote de } AzH^3 + \text{Az des acides aminés}}{\text{Az de l'urée} + \text{Az des acides aminés} + \text{Az de } AzH^3} = \frac{\text{Azote formol (1)}}{\text{Az urée} + \text{Azote formol}}.$$

Ce rapport pourrait donner des indications intéressantes.

Régime	lacté	4,18
»	mixte	6,31
»	végétarien	5,21
Jeûne		10 à 17

Il découle de ces faits que l'étude de ce rapport chez un malade donné doit être faite avec un régime déterminé. L'ingestion d'alcalis fixes parvient sinon à annuler complètement, du moins à diminuer considérablement l'excrétion d'ammoniaque. Aussi, lors du recueil des urines pour les dosages, évitera-t-on de faire ingérer au malade du bicarbonate de soude.

Variations pathologiques. — *L'augmentation* de ce rapport indiquerait non pas une perversion de l'uréogenèse hépatique, mais un trouble plus général portant sur l'acidose.

Il a été trouvé augmenté :

a) Chez les hépatiques en cas d'altérations graves de l'organe ;

b) Chez certains diabétiques : à la période précomateuse. Il est probablement élevé en cas de diabète consomptif ;

c) Chez certains obèses ;

d) En cas d'insuffisance pluriglandulaire, thyroïdiene (myxœdème) ;

(1) C'est-à-dire : azote ammoniacal dosé par la méthode au formol de Ronchèse donnant à la fois l'azote ammoniacal et l'azote des acides aminés. — Derrien et Clogne ont proposé le rapport $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}}$.

e) Au cours des affections fébriles : la valeur du coefficient décrit une courbe parallèle à celle de la température, mais en retard de 2 ou 3 jours sur la courbe thermique ;

f) Au cours de certaines affections mentales : folie cyclique, manie, mélancolie ;

g) Dans l'anesthésie par le chloroforme et l'éther, les modifications urinaires ne surviennent parfois que le deuxième ou le troisième jour après l'anesthésie.

Par contre, ce coefficient a été trouvé *diminué* dans la tuberculose. « Il est vraisemblable que chez ces malades l'acidose n'est que masquée par la déminéralisation. Le coefficient étudié ici pourrait donc révéler un état de *déminéralisation* et même en donner la mesure. »

La signification exacte des rapports de Maillard et de Lanzenberg depuis les recherches montrant la sécrétion de l'ammoniaque par le rein lui-même, se trouve profondément modifiée (Polonowski) (Voir p. 911).

Rapport de l'acide urique à l'urée. — L'acide urique et l'urée ont très probablement chez l'homme des origines différentes, ou tout au moins l'acide urique provient en grande partie des nucléo-albumines. Mais cette origine n'est peut-être pas exclusive.

Ce fait enlève donc une certaine valeur à ce rapport.

On peut admettre cependant que l'augmentation de l'acide urique indiquera une destruction plus abondante des nucléo-albumines.

Si on se range à cette opinion qu'une partie de l'acide urique est transformée dans le foie en urée, l'élévation du rapport indiquerait alors un mauvais fonctionnement de la cellule hépatique.

L'abaissement de ce rapport serait en faveur d'une rétention urique.

La valeur moyenne de ce rapport est $\frac{1}{40}$ ou 0,025.

Rapport de l'acide phosphorique à l'urée et à l'azote total. — Ce rapport est d'une constance remarquable (Yvon) :

$$\frac{P^2O^5}{\text{Urée}} = \frac{10}{100} = 0,10 ;$$

$$\frac{P^2O^5}{\text{Az total}} = \frac{18}{100} = 0,18 \text{ (Zuelzer).}$$

L'augmentation de ce rapport est un *signe certain* de phosphaturie vraie.

Rapport du carbone total à l'azote total. — Ce rapport, étudié par Bouchard et Desgrez, est $\frac{C}{N} = 0,87$. Donzé et Lambling trouvent un chiffre très inférieur (moyenne 0,66).

L'urée, produit le plus parfait de la simplification de l'albumine, renferme bien moins de carbone que les autres déchets azotés plus impar-

faits ; donc l'azote doit emmener avec lui dans l'urine la quantité la plus petite possible de carbone.

Ce coefficient varie avec l'âge : il oscille ainsi entre 0,76 (vers 15 ans) et 0,91 (vers 70 ans).

Plus ce rapport est faible, plus grande est l'activité hépatique ; plus $\frac{C}{Az}$ est élevé, plus marquée sera l'insuffisance hépatique.

Nous avons parlé (p. 615) déjà de la *dyscarbonurie* de Nicloux.

Rapport de l'urée aux matières fixes. — Ce rapport, étudié par Bouchard, $\frac{\text{Urée}}{\text{Extrait}} = 0,50$, donnerait les mêmes renseignements que $\frac{AzU}{AzT}$. Il est plus difficile à déterminer exactement (recherche de l'extrait sec), et pour Grimbert il n'y aurait aucune raison pour continuer à s'en servir.

Rapport du résidu minéral aux matières fixes totales. — Ce rapport appelé par A. Robin *coefficient de déminéralisation*, est de 0,30 à 0,32.

Il mesurerait la déminéralisation (tuberculose, diabète, cachexie cancéreuse) (A. Robin, Moraczewski, G. Lewin).

Grimbert fait remarquer qu'il faut chez les diabétiques défalquer du poids de l'extrait sec celui du sucre urinaire. Il estime également qu'il serait préférable de défalquer du poids des sels minéraux celui de NaCl qui est amené par les aliments. Ce rapport devient alors $\frac{15}{100}$; c'est le coefficient de déminéralisation des protoplasmes de A. Robin.

Rapport du soufre. — a) *Rapport du soufre conjugué au soufre total.* — Ce rapport, qui normalement est de $\frac{10}{100}$ mesure l'état des fermentations intestinales ; c'est le coefficient des fermentations putrides de A. Robin.

b) *Rapport du soufre acide au soufre total*, ou coefficient d'oxydation du soufre de A. Robin ; il est compris normalement entre 80 et 90 o/o ; ses variations suivent celles du rapport azoturique.

c) *Rapport du soufre total à l'azote total.* — Ce rapport est normalement de 0,19, il est maximum avec le régime végétal.

TOXICITÉ URINAIRE

La recherche de la toxicité urinaire a pour but d'étudier la teneur de l'urine en produits toxiques et d'en déduire si le rein accomplit, ou non, son rôle de dépurateur vis-à-vis des poisons.

La méthode proposée par Bouchard pour l'étude de la toxicité urinaire est l'injection de l'urine dans la veine de l'oreille du lapin.

On a cherché à modifier le manuel opératoire, en faisant des injections dans le tissu cellulaire, dans les séreuses, en donnant l'urine par voie digestive, etc. ; mais ces méthodes, qui sont sujettes à de nombreuses causes d'erreur, ont été abandonnées.

On peut se servir, cependant, de la méthode d'injection intracérébrale de Roux et Borrel appliquée à l'étude de la toxicité par Widal, Sicard et Lesné, et dont Lesné a fait une étude complète dans sa thèse. Cette méthode permettra d'avoir des indications très intéressantes sur la toxicité spéciale des urines vis-à-vis de la substance cérébrale.

Lesieur et Tonnel ont proposé de mesurer la toxicité de l'urine par l'action nocive que peut avoir celle-ci soit sur les poissons, soit sur les infusoires.

En résumé, c'est la méthode intraveineuse de Bouchard qui est en général employée pour l'appréciation expérimentale de la toxicité des urines.

Mais avec cette méthode deux procédés sont possibles : celui de Joffroy et Servaux, qui cherchent la *toxicité vraie* ; ils injectent au lapin une quantité donnée d'urine et notent les phénomènes toxiques qui en sont la conséquence ; celui de Bouchard qui apprécie la *toxicité expérimentale* en introduisant dans les veines du lapin la quantité d'urine nécessaire pour déterminer la mort au cours même de l'expérience. Ce dernier procédé est celui dont se sont servis la plupart des expérimentateurs.

Nous ne nous arrêterons pas aux nombreuses objections qu'on a faites au principe même de cette méthode : c'est ainsi qu'on aurait obtenu des résultats différents avec la même urine selon que l'on fait varier la vitesse et la pression ; mais il suffit, pour éviter cette cause d'erreur, de se mettre dans des conditions toujours identiques et par conséquent comparables.

De même on a dit que, dans un certain nombre de cas, les lapins mouraient non pas parce que le liquide injecté est toxique, mais parce qu'il entraîne la coagulation du sang. On a proposé de faire, avant toute épreuve, des injections anticoagulantes qui, en réalité, apportent une cause d'erreur plus grande que celle qu'il s'agirait d'éviter. Pour n'avoir pas à compter avec cette difficulté, il suffira de faire l'autopsie des animaux aussitôt leur mort et de s'assurer qu'il n'y a pas de caillot intracardiaque.

Il est plus juste de tenir compte du *rôle osmonocif* (Hymans, van den Berg et Posner, Claude et Balthazard) que le liquide urinaire peut jouer sur le sang des animaux. Mais les corrections proposées, de part et d'autre, ne semblent pas absolument satisfaisantes, puisqu'il est prouvé que la plupart des corrections que l'on a voulu adjoindre, n'ont guère apporté que des causes d'erreur.

Posner insiste sur le peu de rigueur de la méthode, étant donné la trop grande abondance d'urine que l'on doit injecter.

Il ne faut donc pas vouloir chercher à donner une précision mathématique à cette méthode, mais, si l'on veut ne tenir compte que des grosses différences qu'elle indique, on pourra être renseigné, dans une série de cas, sur la toxicité des urines.

La quantité d'urine à injecter, nécessaire pour tuer 1 kilogramme de lapin (1), se nomme *urotoxie*.

Le *coefficient urotoxique* est constitué par la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par kilogramme en 24 heures.

Chaque expérimentateur a trouvé des valeurs différentes pour la signification de l'urotoxie normale et du coefficient urotoxique de l'homme sain : pour Bouchard, l'urotoxie d'un sujet normal correspond à 45 centimètres cubes ; Léon Bernard donne des chiffres variant entre 20 et 35 centimètres cubes ; Mairet et Bosc indiquent 67 centimètres cubes ; Guinard (de Lyon) a trouvé les résultats les plus élevés qui dépassent 130 centimètres cubes.

Claude et Blanchetière ont étudié, chez une femme atteinte de mélancolie avec stupeur et catatonie, la toxicité des composés azotés de l'urine. Ils ont montré que, la toxicité de l'urine en nature étant de 9,6 urotoxies par 24 heures, la toxicité propre aux dérivés azotés séparés par l'action de l'acide phosphomolybdique est sensiblement le tiers (3,3 urotoxies) de la toxicité urinaire totale. La toxicité de ces dérivés azotés paraît n'être due qu'à deux fractions : à la portion précipitable par le sublimé, mais non par l'acétate de cuivre, mais surtout à la portion non précipitable par le sublimé et soluble dans l'alcool faible. La somme des toxicités de ces deux fractions est sensiblement dix fois plus forte que la toxicité globale des composés azotés.

Ce fait très important, et en apparence paradoxal, ne peut s'expliquer que de la façon suivante : c'est que les substances azotées, autres que les produits azotés non précipitables par la solution de sublimé et solubles dans l'alcool faible, ont une action inhibitrice sur l'action toxique de ces derniers produits.

La toxicité des urines ne semble pas relever de l'urée ; elle dépendrait de substances multiples : sels de potasse (Feltz et E. Ritter), matières colorantes (Maurel et Bosc), substances azotées indéterminées.

On a dit que les 85 o/o de la toxicité urinaire seraient dus au sel de K

(1) Le chat ne devrait pas être utilisé, car il est peu sensible à la toxicité urinaire, d'après Hatcher et Smith (1916).

et que les signes d'intoxication reproduiraient ceux de l'intoxication potassique (1). Les 15 o/o de toxicité restants seraient de nature très discutée : Hartmann aurait isolé une cétone « urinod » très toxique.

Pouchet, Guillemard ont noté dans l'urine une toxicité alcaloïdique. Eliascheff a recherché les propriétés nocives des matières extractives non dialysables. Bouchard, Balthazard, Jean Camus ont étudié la part de toxicité des substances thermolabiles et montrent qu'elles constituent le tiers de la toxicité totale ; mais cette évaluation est excessive (Achard et Paisseau), car le chauffage agit vraisemblablement sur d'autres substances urinaires par des processus d'oxydation.

Bouchard isole, dès 1882, cinq substances toxiques différentes : narcotique, sialogène, convulsivante, rétrécissant la pupille et abaissant la température. Les solutions alcooliques du résidu urinaire évaporé à siccité renferment les matières provoquant la somnolence, la diurèse, la salivation, le coma ; les solutions aqueuses commandent le myosis, les convulsions, l'abaissement thermique ; le charbon animal fait disparaître le pouvoir myotique.

Abelous et Bardier (2) ont isolé dans l'urine deux variétés de substances :

1° *L'urohypertensine*, soluble dans l'éther, mais précipitable dans cette solution éthérée par l'acide oxalique ; cette substance serait plus abondante dans l'urine que la suivante : l'injection intraveineuse est active (pas l'injection sous-cutanée) ; la dose nécessaire pour engendrer une action manifeste correspond à la quantité renfermée dans 100 à 150 centimètres cubes d'urine ; elle serait douée d'un pouvoir vasoconstricteur énergique ; elle détermine un ralentissement puis une accélération cardiaque, de la polypnée respiratoire. L'élévation de la tension varie entre 40 millimètres Hg et 200 au maximum ; elle se maintient quelques secondes à son maximum, mais le retour à la normale exige quelques minutes. Les auteurs signalent également de la sialorrhée et l'excitation sécrétoire de la pituitaire. Cette substance agirait sur les ganglions périphériques du sympathique et les fibres musculaires lisses des vaisseaux. L'urohypertensine est absente dans les urines des artérioscléreux ; elle augmente au contraire avec un régime très carné ; elle paraît dépourvue de toxicité.

Abelous et Bardier estiment qu'il s'agit d'une amine complexe, participant par ses propriétés à la fois de la triméthylamine et de l'amylamine. Ces amines hypertensives proviendraient de l'intestin.

2° *L'urohypotensine* (3), soluble dans l'éther, mais non précipitable par l'acide oxalique : elle est précipitable par l'alcool et retenue par le noir animal.

Cette substance, que Richet propose de dénommer uro-congestine, étant donnée son analogie avec les congestines diverses des actinies,

(1) Pour Bouchard : 47 o/o.
(2) *C. R. Acad. Sc.*, avril-mai 1908 ; *J. Path. gén.*, 1908-1909.
(3) *J. Path. gén.*, 1909.

moules, etc., tue l'animal à la dose de 10 à 15 centigrammes par kilogramme (lapin). Elle provoque chez le lapin du myosis, une vaso-dilatation intense des vaisseaux de l'oreille, de la torpeur, de la salivation, de l'hypothermie et un très fort abaissement de la pression artérielle, des efforts de défécation. Chez le chien, il existe des vomissements et de la diarrhée sanguinolente.

Bardier et Stillmunker notent une chute des hématies, une augmentation des lymphocytes et des éosinophiles et une diminution de la résistance globulaire.

Cette urohypotensine perd sa toxicité, quand elle est soumise pendant quelques minutes à 110° ou 112°.

L'abaissement de la pression est très forte et dure longtemps (la pression n'est pas revenue à la normale au bout d'une heure). Elle serait due à une excitation périphérique des appareils vaso-dilatateurs ; cette excitation se manifeste surtout du côté des vaisseaux de l'encéphale.

Abelous et Bardier concluent de leurs recherches que la toxicité urinaire paraît « devoir être attribuée, pour une très grande part, à l'urohypotensine, puisque, séparée de la majeure partie des autres constituants de l'urine, cette toxine, à doses relativement faibles, entraîne la mort avec les principaux symptômes observés dans l'urémie ».

Cette urohypotensine de nature protéidique est différente de la substance hypotensive décrite par H. Roger dans la macération rénale. Frey et Krant ont isolé de l'urine un nouveau principe hypotenseur qui n'est pas de nature protéidique ; l'ébullition supprime toute action hypotensive.

Propriétés lysogènes et hémosoziques. — a) *Propriétés lysogènes.* — Schattenfroh, Armand Ruffer et Crendiropoulo (1), Pearce obtiennent par injection d'urine des sérums hémolytiques. Ces « sérums urinaires » seraient spécifiques ; chaque sérum n'agissant que sur les globules de l'espèce dont l'urine a servi pour sa préparation (A. Ruffer, Crendiropoulo, Calvocoressi).

La substance qui dans l'urine donne ces propriétés au sérum ou « lysogène » est dissoute dans l'urine, dialyse lentement, elle est détruite à 120° partiellement retenue par le charbon animal, elle est détruite par les acides, les alcalis, les antiseptiques.

b) *Propriétés hémosoziques.* — L'urine ne détruit pas normalement les globules rouges, mais elle renferme une ou plusieurs substances qui empêchent l'action hémolytique du sérum urinaire, spécifique pour chacune de ces espèces.

Cette propriété est, suivant les animaux, strictement spécifique (bœuf) ou elle peut s'étendre à d'autres sérums urinaires (homme, mouton). La richesse de l'urine en hémosozine varie d'un individu à l'autre, et d'une miction à l'autre (A. Ruffer, Crendiropoulo, Calvocoressi).

(1) *J. Path. gén.*, 1905.

ACIDITÉ URINAIRE

Les urines sont ordinairement acides (sauf chez les herbivores), le sang est alcalin. Les reins jouissent de la propriété de séparer les acides du sang pour les faire passer dans l'urine.

Cette fonction du rein est d'une importance capitale au point de vue physiologique. Cet organe intervient d'une façon active dans le maintien de l'alcalinité sanguine qui est « indispensable au jeu normal de la vie ».

Les travaux modernes, à la suite des recherches de Fernbach et Wolf ont permis d'envisager cette question de l'acidité urinaire sous un jour tout nouveau. A l'acidité totale, de *titration*, on a substitué la recherche de l'acidité actuelle ou *ionique* ; les travaux de Sorensen, Michaelis, Rona, Henderson, etc., ont abouti à l'édification des théories concernant l'équilibre acido-basique des humeurs dans *lequel le rein intervient comme un des facteurs principaux*.

Nous étudierons successivement l'acidité de titration et l'acidité ionique urinaire. Nous nous étendrons plus loin sur *le rôle du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique des humeurs* (p. 906).

ACIDITE DE TITRATION

Depuis fort longtemps, on s'était aperçu que l'urine normale à l'émission était en général acide. Nous faisons ici abstraction des urines des herbivores qui sont alcalines et de certaines conditions qui peuvent rendre chez l'homme les urines alcalines (régime végétarien, fermentation, etc.).

L'acidité des urines, reconnue tout d'abord par le virage du tournesol, était exprimée par le procédé de « titrimétrie ». On estimait que le degré d'acidité était lié à la quantité de molécules acides qui y étaient dissoutes. On rechercha la quantité d'alcali capable de saturer les acides et sels acides existant dans ce liquide, en présence d'un indicateur coloré (teinture de tournesol ou phénolphtaléine)

Desgrez fait remarquer que l'opération ainsi effectuée avec le tournesol ou la phtaléine ne donne pas toute l'acidité ainsi définie : « Cela tient à ce que celle-ci étant en grande partie imputable à des phosphates monométalliques PO^4H^2M, le virage du tournesol se produit dès la saturation d'une valence et demie, sur les trois valences de l'acide phosphorique et le virage de la phtaléine après saturation de deux de ces valences. » L'acidité obtenue était dite *acidité apparente*.

De nombreux procédés ont été proposés pour rechercher cette acidité (Denigès-Maly, Jegou, Clarens, Grimbert et Morel, etc.).

Grimbert distingue dans l'acidité urinaire, l'acidité *absolue* obtenue par le procédé de Maly-Denigès, purement *théorique*, puisqu'elle est basée sur l'acidité rapportée à la saturation des 3H de PO^4H^3, et l'acidité *apparente* donnée par le titrage à la phtaléine.

Le résultat obtenu par la recherche de la titration à l'aide d'une solution alcaline versée goutte à goutte en présence de réactifs colorés est exprimé en centimètre cube de liqueur normale.

Causes de l'acidité de titration. — On admettait que cette acidité provenait surtout du phosphate acide.

Mais des traces d'acides gras et d'acides aromatiques contribuent aussi à cette acidité.

Il en est de même des acides urique et hippurique, de l'acide carbonique, etc. Grimbert distingue l'acidité phosphatique et l'acidité organique.

Variations de l'acidité de titration. — On a constaté que les urines sont plus acides au lever et Bence Jones signale dans les heures qui suivent le repas une « vague alcaline » ; pendant la nuit l'acidité se maintient à un taux moyen. Elle augmente avec le régime carné, la fatigue, diminue avec le régime végétarien.

Kaye décrit un maximum de réaction alcaline de l'urine 3 ou 4 heures après le repas, précédée par une phase d'acidité qui coïncide avec une phase d'hypoacidité gastrique.

L'acidité gastrique commande la réaction de l'urine ; les liquides gastriques et urinaires sont de réactions différentes.

Lematte a insisté sur ce fait que ni la titrimétrie par les liquides alcalins, ni la mesure du *p*H ne peuvent donner la valeur physiologique vraie des facteurs acides présents dans l'urine. Seule pour lui, l'analyse quantitative et qualitative de ces différents facteurs fournit des renseignements utiles.

ACIDITÉ IONIQUE

La réaction alcaline ou acide d'une solution dépend de la prédominance des ions OH^- ou des ions H^+ qui se trouvent libres dans les liquides.

Or dans une solution d'électrolytes ceux-ci interviennent dans les réactions chimiques, non par leurs molécules intactes, mais uniquement par leurs ions dissociés. Ils n'agissent comme acides ou comme bases que par les ions H et OH qu'ils fournissent.

L'acidité libre ou actuelle est l'*acidité ionique* ; l'acidité *potentielle* est celle des molécules non dissociées, mais capables de subir la disso-

ciation ionique. L'acidité potentielle n'a qu'une valeur relative pour le physiologiste ; en effet, pendant la titration, l'addition d'alcali libère une nouvelle quantité d'ions H.

L'acidité actuelle ou réelle est fournie au contraire par la mesure de l'*acidité ionique*.

Mesure de l'acidité ionique. — Nous ne pouvons nous étendre ici sur cette question (1). Nous rappellerons simplement que la concentration en ions H peut être utilisée pour signifier l'acidité, l'alcalinité ou la neutralité.

On exprime la réaction des liquides de l'organisme par le symbole cH^+ qui indique le nombre d'atomes grammes d'ions H^+ par litre.

$cH = 1 \times 10^{-7} =$ neutralité.
$cH > 1 \times 10^{-7} =$ acidité.
$cH < 1 \times 10^{-7} =$ alcalinité.

Pour la commodité des calculs, Sorensen a simplifié la nomenclature et proposé de remplacer *c*H par *p*H.

On trouve le *p*H en soustrayant de l'exposant négatif de 10 le logarithme du chiffre exprimant la normalité de l'acide (10 et le signe — étant omis dans la nouvelle expression).

L'exposant négatif est donc seul écrit, diminué du logarithme du chiffre représentant la normale en ions H.

Par exemple : $cH = 2 \times 10^{-7}$, devient $pH = 6,7$ (le logarithme de 2 est 0,30 $7 - 0,30 = 6,7$.

Il en résulte que les valeurs du *p*H augmentent quand *c*H diminue, et réciproquement.

$pH = 7$ indique la neutralité.
$pH < 7$ » l'acidité.
$pH > 7$ » l'alcalinité.

La mesure du *p*H urinaire se fait par deux méthodes : la méthode électrométrique, la méthode colorimétrique. Cette dernière proposée par Sorensen, Michaelis, et étudiée par Mansfield, Clark, est d'une technique très simple et facilement utilisable pour les urines.

Valeur et variations du pH urinaire. — Dans des conditions physiologiques bien déterminées, un individu normal présente un *p*H urinaire jouissant d'une certaine fixité et pouvant servir de terme de comparaison pour les épreuves ultérieures. Desgrez et Bierry ont choisi pour la détermination du *p*H l'urine émise de 6 h. 30 à 8 h. 30 par le sujet à jeun. Ils ont rencontré dans de nombreux cas, étudiés dans

(1) DAUTREBANDE. *XVIIIe Congrès français de médecine*. — DESGREZ et BIERRY, *Ann. Institut Hydrologie*, 1923-1924.

ces conditions, une gamme de *p*H allant de 4,8 à 7,3. « Chaque individu possède un *p*H qui lui est propre et ce *p*H est variable avec les divers sujets. » Le *p*H du matin ainsi observé est relativement fixe.

Le *p*H urinaire subit des variations extrêmement nombreuses suivant des conditions physiologiques multiples.

Henderson et Palmer (1) estiment que le *p*H normal oscille entre 4,8 et 7,4, mais la plupart du temps il est nettement acide (5,3 environ). Il semble que le maximum d'alcalinité possible soit aux environs de *p*H 8 (Marshall) et le maximum d'acidité *p*H 4,523 (Henderson et Spiro).

Régime. — Le *p*H du mélange de l'urine des 24 heures conservé sous toluène a été trouvé :

Régime mixte carné-végétarien : *p*H 6 (Henderson, Palmer, Newburgh);
Régime riche en protéines : *p*H 5,6;
Régime exclusivement carné : *p*H 5,2 (Hasselbach et Gammeltof);
Régime végétarien : *p*H 6,52 (Henselbach et Gammeltoft).

Les fruits donnent une urine alcaline ; par contre les céréales, le pain, les légumineuses, le lait augmentent l'acidité urinaire.

Mais il s'agit là de valeurs moyennes, et il est important de connaître l'influence des divers facteurs qui peuvent influencer le *p*H durant les 24 heures.

Urines du réveil. — Les urines du réveil donnent le maximum d'acidité au cours des 24 heures. Nous avons vu qu'elles avaient une valeur individuelle assez fixe.

Influence des repas. — Bence Jones avait déjà signalé la *vague alcaline* secondaire au repas. La sécrétion du suc gastrique intervient ici ; toute sécrétion de HCl par l'estomac, sensation de faim (Amiot) — repas — hyperchlorhydrie pathologique [Gley et Lambling]) aboutit à une surcharge du sang en CO^3Na^2 ; le rein a donc à éliminer moins d'acide.

Par contre, dans le jeûne prolongé, l'absence de sécrétion gastrique ou sa réduction aboutit à l'effet inverse ; il est vrai que dans ce cas d'autres facteurs d'acidose interviennent au plus haut point.

La vague alcaline, après le repas, peut atteindre des proportions considérables. Fiske note une élévation du *p*H urinaire de 0,4 à 2 et même plus. Cette élévation est en rapport avec la composition et l'abondance du repas. Elle débute un temps variable après l'ingestion du repas ; Amiot a trouvé que cette élévation de l'alcalinité est précédée, dans l'heure qui suit la fin du repas, d'une recrudescence de l'acidité urinaire. Cette vague alcaline dure un temps également variable et en rapport avec l'abondance et la composition du repas ; le maximum est en

(1) *Journ. of biol. Chim.*, 1913, 13.

moyenne 3 à 4 heures après le repas et le retour à l'état normal 6 heures après le repas.

Il est curieux de constater que cette vague alcaline, très nette au repas de midi, est à peine ébauchée au repas du soir.

Influences diverses. — Des influences nerveuses, le surmenage, l'état de la sécrétion gastrique, agissent également sur le *p*H urinaire.

Sous le nom de *dose seuil*, Desgrez et Bierry (1) ont étudié le mode de réaction des sujets à l'ingestion d'eau alcaline (Vichy) ; c'est la dose capable de déterminer une réduction de l'acidité ionique inférieure de deux fois au moins et de trois au plus, a sa valeur initiale dans les 2 heures qui suivent l'ingestion ; cette *dose est variable avec les individus*.

Ch.-O. Guillaumin (2) constate que pour presque chacun des sédiments urinaires, il existe une concentration maxima en ions H du liquide qui les baigne, au delà de laquelle leur formation n'est plus possible ; cette acidité limite peut être utilisée pour aider à la caractérisation de chacun d'eux.

COMPARAISON ET RAPPORTS ENTRE L'ACIDITÉ TOTALE ET L'ACIDITÉ IONIQUE

L'évaluation des acides libres totaux est entièrement différente de celle des ions H libres fournis par la recherche du *p*H. Il n'y a pas nécessairement concordance entre l'acidité totale et l'acidité ionique. Nous verrons que plus les urines sont riches en tampons, moins le *p*H s'élève pour une même quantité d'acide.

Pour exprimer la quantité totale d'ions H (dissociés et non dissociés) excrétés en 24 heures par les reins, Henderson et Palmer proposent de ramener au moyen d'une base et d'un indicateur l'urine au *p*H du sang, 7,4, et de convertir l'acide excrété en centimètres cubes d'une solution décinormale d'acide.

La quantité excrétée par un adulte normal, soumis à un régime ordinaire est de 200 à 400 centimètres cubes d'acide N/10 par 24 heures. Elle s'élève dans certains cas d'acidose jusqu'à 1.000 centimètres cubes ; dans l'alcalose elle peut tomber à 0.

L'étude comparée de la dissociation des divers acides urinaires permet de se rendre compte de la part que chacun de ces acides apporte à l'acidité globale.

(1) *Ann. Institut Hydrologie*, 1923-1924, p. 143.
(2) *Bull. Soc. chim. biol.*, 1923, p. 455.

Guillaumin, en utilisant la formule (1) :

$$\frac{AH}{BA} = \frac{cH}{K}$$

obtient le tableau suivant légèrement différent cependant des résultats expérimentaux de Walpole et Clark, mais l'ordre de grandeur de ces différences « est presque inappréciable dans la pratique ».

Dissociation de quelques acides urinaires en fonction du pH.

Acides	*Constante de dissociation*	*Auteurs*	*Pourcentage d'acide libre par rapport à l'acide total présent*					
			pH 8	*pH 7*	*pH 6*	*pH 5,5*	*pH 5*	*pH 4,523*
Acétique	$1,82 \times 10^{-5}$	Lunden	0,05	0,54	5,2	14,8	35,4	62,2
Acétylacétique	$1,5 \times 10^{-4}$	Henderson et Spiro	0,006	0,06	0,6	2	6,2	16,6
Formique	$2,1 \times 10^{-4}$	His et Paul	0,004	0,04	0,4	1,4	4,5	12,5
Hippurique	$2,2 \times 10^{-4}$	Ostwald	0,004	0,04	0,4	1,4	4,3	12
Lactique	$1,4 \times 10^{-4}$	Ostwald	0,007	0,07	0,7	2,2	6,6	17,6
β-oxybutyrique	2×10^{-5}	Henderson et Spiro	0,04	0,49	4,7	13,6	3,3	60
Urique	$1,5 \times 10^{-6}$	His et Paul	0,6	6,2	40	67,9	87	95,3
Phosphorique (diphosphorique)	$1,95 \times 10^{-7}$	Abbo et Bray	4,87	33,9	83,7	94,2	98,1	99,37
Carbonique	$3,04 \times 10^{-7}$	Walker et Cormack	3,1	24,7	76,7	—	97,0	—

On peut tirer de ce tableau les conclusions suivantes (2) :

Pour un *pH* 6,5 à 5,5, les variations de l'acidité sont soumises presque entièrement aux variations du rapport $\frac{PO^4MH^2}{PO^4M^2H}$ et à celles de l'acide urique.

(1) *Bull. Soc. chim. biol.*, 1924, p. 14.

(2) Gamble, *Journ. of Biol. Chem.*, mars 1922.

Pour les concentrations en ions H supérieures à 5,5, une part importante peut revenir aux acides organiques (acide β-oxybutyrique).

Pour les concentrations en ions H inférieures à la normale l'action de CO^2 et des bicarbonates se fait sentir à partir de *p*H 6,5 (Desgrez et Bierry) (1).

On a cherché à mesurer la quantité d'acides organiques existant dans l'urine et la part leur revenant dans l'acidité urinaire ; Van Slyke et Palmer ont montré qu'à *p*H 8, les acides organiques urinaires sont pratiquement entièrement salifiés ; à *p*H 2,7, ils sont pratiquement entièrement libres. Ces auteurs ont proposé une méthode reprise par Goiffon et Nepveux qui ont trouvé chez les adultes normaux un total d'acides organiques évalué de 300 à 500 centimètres cubes N/10 par 24 heures. Pour obtenir le taux réel des acides organiques, il faudrait soustraire de ce chiffre une quantité correspondant à celle de l'ammoniaque, des acides aminés, de la créatinine et de la créatine. Van Slyke et Palmer donnent pour cette correction une valeur moyenne de 150 centimètres cubes. Goiffon, avec M. Labbé, Bith et Nepveux proposent le rapport $\frac{\text{acides organiques (en cm}^3\text{) N/10}}{\text{urée (en gr.)}}$ qui normalement égale 23 à 37 avec une moyenne de 30.

Guillaumin constate qu'il existe pour un même individu des variations considérables dans la qualité des acides organiques éliminés ; il étudie pour cela l'indice différentiel de dissociation ; le calcul de cet indice est, du reste, assez approximatif (Van Slyke et Palmer).

Goiffon constate que l'ingestion de bicarbonate de soude provoque une augmentation considérable de l'acidurie organique (celle-ci est doublée au moins). Pour expliquer cette augmentation on peut émettre deux hypothèses. Tout d'abord, on peut mettre en avant une action rénale ; les corps filtrent d'autant plus facilement au niveau de l'épithélium rénal qu'ils sont plus ionisés ; Ambard a constaté que le seuil d'élimination des acides organiques est abaissé quand ils sont à l'état de sels. Goiffon rejette cette première hypothèse. Il admet qu'il s'agit d'un ralentissement de leur dégradation résultant d'une diminution de la ventilation pulmonaire, sous l'influence d'une alcalose sanguine.

(1) *C. R. Acad. Sciences*, juillet 1923.

TRAVAIL DU REIN

L'urine étant plus concentrée que le plasma sanguin, et le rein n'extrayant du sang que des sels laissant les protéines dans le sérum, cet organe accomplit donc un travail.

Un certain nombre d'auteurs ont tenté de chiffrer ce travail. Dreser (1), en 1892, proposa la formule :

$$A = 1000a (\log X_1 - \log X_2).$$

A = travail ;
a = solides du plasma et de l'urine ;
X_1 = quantité d'eau du plasma ;
X_2 = quantité d'eau dans l'urine.

D'après cette formule le travail effectué contre la résistance osmotique sécrétant 200 centimètres cubes d'urine de $\Delta = -2{,}3$ en partant d'un Δ sérum $= -0{,}56$, serait de 37 kilogrammes-mètres.

Galeotti employa une formule plus compliquée ; en prenant l'exemple donné par Dreser, elle donne comme travail du rein 42,91 kgr.-m. au lieu de 37.

Ces deux formules ingénieuses ne traduisent pas en réalité le véritable travail du rein, car elles ne tiennent pas compte du travail résultant des efforts de concentration différents pour chacune des substances ; celles-ci sont en réalité concentrées dans des proportions différentes. Il y a là un travail individuel pour chacune de ces substances. Barcroft et Brody (1905) (2) font remarquer également que ces formules ne tiennent compte que très insuffisamment des phénomènes d'oxydation.

Rhorer (3) se contentant de mesurer le seul travail exécuté par le rein pour concentrer NaCl et urée choisit l'exemple suivant :

Sang	0,6	o/o	NaCl
»	0,06	»	urée
Urine	1,2	»	NaCl
»	2,4	»	urée

Le travail effectué pour 1 litre d'urine monterait pour :

NaCl	18,28	kgr.-m.
Urée	290	»
Global	308,28	»

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1892.
(2) *Journal of Physiol.*, 1905-1906.
(3) *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1905 ; *Centralblatt f. Physiol.*, 1907.

La formule de Dreser-Galeotti n'aurait donné que 127,2 kgr.-m. ou un peu plus du tiers de celle trouvée pour le NaCl et l'urée seulement.

Ces chiffres de Rhorer sont eux-mêmes très approximatifs : 1.000 centimètres cubes d'urine ordinaire doivent correspondre à un travail minimum de 500 kg.m.

En tâchant d'utiliser cette notion du travail de concentration individuelle de chaque substance, Magnus, en 1909 (1), s'appuyant sur les calculs de Bredy, et Hill à l'instigation de Barcroft en 1914, ont proposé des formules plus compliquées encore.

a, *b*, *c*, etc., représentent les concentrations des différentes substances dans le sang (*b*) et l'urine (*u*).

Pour former 1 litre d'urine le travail A du rein serait donné par la formule (Cushny) :

$$A = RT\left(a_u \log \frac{a_u}{a_b} - (a_u - a_b) + b_u \log \frac{b_u}{b_b} - (b_u - b_b) + \ldots\right),$$

d'où :

c_u indiquant la concentration dans l'urine ;
c_b — — le sang.

on tire (2) :

$$A = RT\left[\Sigma\left(Cu \log \frac{C_u}{C_b}\right) + \Sigma c_b - \Sigma C_u\right] \text{ (Donnan)}.$$

Cushny fait remarquer que si cette formule tient compte du travail fourni pour surmonter la résistance osmotique, même en supposant que toutes les substances du sang et de l'urine soient ainsi connues et analysées, on n'en pourrait déduire que cette formule traduit exactement le travail du rein, car elle ne tient pas compte de l'énergie dépensée par le travail de passage des molécules à travers les cellules et le long des tubes ; il faut également faire la part du travail propre des cellules rénales, si on admet que l'acte sécrétoire constitue un phénomène réellement actif.

On voit donc que le calcul du travail du rein ne peut être obtenu par cette formule et que les chiffres fournis sont certainement en dessous de la réalité.

Farkas insiste sur ce fait que le travail du rein n'est pas réglé par la composition du sang, le Δ sérum étant constant, le Δ urinaire est très variable.

L'étude du travail du rein se trouve liée à celle de l'*action dynamique spécifique des protides* (3).

(1) *Oppenheimer's Handbuch der Biochemie*, 1909.

(2) R = the gas constant et T = absolute temperature.

(3) G. Schaeffer et L. Le Breton. Action dynamique spécifique des protides. *Actualités Scientifiques et Industrielles*, Hermann, édit., nos 641 et 642.

Borsook et Winegarden, en 1930-1931, concluent d'une série de recherches que le travail rénal d'élimination de l'urée est responsable de 25 à 60 o/o de l'action dynamique spécifique des protides. On en pouvait conclure que la sécrétion rénale explique une partie de l'excès de chaleur ; opinion critiquée dès 1932 par Aubel et Schaeffer.

Borsook et Winegarden arrivent à chiffrer le travail osmotique du rein de la façon suivante pour la production des urines des 24 heures :

	Quantité de travail — ΔF *(cal./g.)*
Concentration	— 1.126 cal.
Transport de l'eau	+ 267 »
	— 859 »

Le rein doit donc emprunter à l'organisme un total de 859 cal./g. pour la production d'un litre d'urine contenant environ 10 grammes d'azote uréique.

Ils concluent que le travail d'élaboration de l'urine se fait *avec un très bas rendement de l'ordre de 1 0/0.*

C'est l'opinion classique de Barcroft, Straub : le rein est la glande qui accomplit le travail le plus coûteux de l'économie en raison de son mauvais rendement. André Mayer faisait de son côté remarquer combien au premier abord le rendement du travail rénal paraît défectueux : il ajoutait : « Il ne semble pas en réalité qu'il en soit ainsi car au cours des grandes polyuries provoquées, il n'y a pas de grandes modifications de la nutrition » et il concluait « il y a là un problème important à résoudre ».

Schaeffer et M[lle] Le Breton se sont attaqués à l'étude de cette question et les conclusions qu'ils donnent sont intéressantes.

Ils font remarquer tout d'abord qu'à la suite des recherches de Dock, Borsook et Winegarden ont sensiblement modifié leurs chiffres. Dock, expérimentant sur le rat, arrive à cette conclusion que le travail du rein ne peut expliquer que 1 à 4 o/o de l'extra-chaleur dans l'action dynamique spécifique des protides ; il admet que quand le travail du rein est de 1 calorie, la consommation d'extra-oxygène correspond à 5 calories ; le rendement du travail rénal n'est plus pour Borsook de 1 o/o, mais de 20 o/o.

Schaeffer et M[lle] Le Breton posent en principe que « rien ne prouve que l'importante consommation d'énergie du rein soit liée à son travail de sécrétion. On peut l'expliquer par les activités métaboliques dont il est le siège ». Ils rejettent donc l'idée d'un mauvais rendement de travail rénal, qui doit au contraire être excellent « et il devient inutile de faire intervenir le taux de l'élimination de l'extra-urée (de l'ordre de 0,07 calories par gramme d'azote uréique) dans les phéno-

mènes pratiquement responsables de la production d'extra-chaleur dans l'action dynamique spécifique des protides ».

Ils s'appuient pour émettre pareille affirmation sur les faits suivants :

a) Les coupes corticales du rein consomment d'importantes quantités d'O comme l'a montré Warburg. Mais on ne peut invoquer une activité sécrétrice.

b) Van Slyke, Rhoads, Hiller et Alving ont montré que si on fait ingérer de l'urée à l'animal, le débit sanguin ne variant pas, l'oxygène consommé par le rein ne change pas alors que la quantité d'urée débitée peut être dix fois plus grande : « ni le travail d'excrétion, ni les processus qui sont en rapport avec lui, ne contrôlent la consommation d'O qui doit être gouvernée par les besoins d'énergie des processus non excrétoires de cet organe ».

c) Se fondant sur un travail de Jean Perrin, Dombrovski admet que la sécrétion d'urée dans le rein se fait par un processus de diffusion astatique généralisée. Dès lors le rein pourrait accomplir avec un rendement excellent un travail de concentration sans consommation notable d'une énergie de sécrétion.

Ces conclusions de Schaeffer et Mlle Le Breton ne sont en réalité valables que si on admet que la sécrétion de l'urine se fait par un processus purement physique comme le veut Cushny. Or nous avons vu que la théorie intégrale de Cushny est loin d'être admise aujourd'hui, le rein pour Pol Gérard lui-même, intervient par un acte double dans la sécrétion de l'urine : rôle de filtration-réabsorption et rôle de sécrétion tubulaire. De plus en plus, le rôle sécrétoire du rein reconquiert la place que Cushny lui avait retirée.

Dans ces conditions, il est difficile de refuser à l'acte sécrétoire du rein une consommation d'énergie comme l'avait fort bien vu Reiss et cette étude du travail du rein conduit ainsi à la critique de la théorie de Cushny que « l'élimination de l'urine est un processus purement physique ». La réabsorption doit consommer cependant une certaine quantité d'énergie.

Un fait cependant subsiste à notre avis de cette longue discussion, c'est que le travail du rein ne s'identifie pas avec la seule sécrétion de l'urine, mais comprend également les activités métaboliques très importantes dont il est le siège et que l'on a trop souvent ignorées surtout dans les expériences anciennes, très probablement parce qu'on les connaissait mal.

ÉCHANGES GAZEUX DANS LE REIN

Les fonctions rénales sont liées à la respiration du tissu (Detering).

Hober et Mackuth ont montré que l'anaérobiose, le KCN, les narcotiques (phénylurethane) arrêtent la sécrétion de l'urine.

$HgCl^2$ agissant sur les tubes ou les glomérules, arrêterait la sécrétion urinaire mais l'action sur les tubes est réversible, celle sur le glomérule est définitive.

Cl. Bernard en 1859 (1) montre que pendant la diurèse le sang de la veine rénale est rouge, brillant comme celui de la veine sous-maxillaire pendant l'excitation de la corde du tympan. *Fleischauer* (2) constate seulement que le sang de la veine rénale est toujours plus rouge que celui de la veine cave ; Lœwi (3) établit que dans certaines diurèses le sang de la veine rénale est beaucoup plus rouge.

Grijns (4) montre que dans le bassinet l'urine a une température plus élevée que le sang artériel.

Barcroft et Brodie (5) en comparant les gaz des sangs de l'artère et de la veine rénale, admettent que normalement le rein consomme plus d'O que la moyenne des tissus du corps (ce qui s'explique parce que ces autres tissus renferment des os, de la graisse, etc.). Cruishbank et Takenchi estiment que la consommation d'oxygène par le rein humain *est dix fois plus grande que celui de la moyenne des autres tissus de l'organisme humain.*

Barcroft et Brodie, chez le chien, donnent comme consommation d'O par gramme de rein et par minute, 0 cm³ 008-0 cm³ 075.

Bainbridge et Evans (6), chez le chien, trouvent 0 cm³ 04 par gramme et par minute ; Tribe et Barcroft, chez le lapin, 0 cm³ 082 par gramme et par minute.

Dans certaines formes de diurèse l'O absorbé pourrait s'élever considérablement : de 0 cm³ 06 à 0 cm³ 28 par gramme et par minute.

Hayman et Schmidt (7) en utilisant la méthode de Barcroft et Brodie, constatent que la consommation d'O varie de 0,009 à 0 cm³ 113 par gramme et par minute (d'autant plus forte que la diurèse est plus abondante). L'injection d'urée, de caféine, de sulfate de soude n'amène aucun changement dans la consommation d'O.

(1) *Leçons sur les propriétés physiol. des liquides de l'organisme*, 1859.
(2) *Eckhard's Beiträge z. Anat. u. Phys.*, 1872.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1905.
(4) *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1893.
(5) *J. of Physiol.*, 1905-1901-1906.
(6) *J. of Physiol.*, 1914.
(7) *Am. J. Phys.*, 1928, t. LXXXIII.

D'autres auteurs (1) donnent comme consommation d'O 0 cm³ 03 à 0 cm³ 20 par gramme de tissu rénal et par minute ; l'élévation de la pression artérielle augmentant la consommation d'O par le rein. L'addition de faibles doses de pituitrine au sang circulant à travers le rein isolé, modifie le taux du NaCl et le volume urinaire tout en s'accompagnant d'une chute de la consommation rénale d'O.

Adolph montrant chez la grenouille la nécessité d'O pour que la sécrétion ait lieu, compare chez cet animal l'asphyxie à la ligature de l'artère rénale, d'où arrêt des fonctions glomérulaires.

Cruishbank et Takenchi (2) chez le chat, en comprimant la veine rénale, diminuent la vitesse de circulation intrarénale, la consommation d'O reste alors constante à 0 cm³ 06 par gramme de rein et par minute, et le total consommé par le rein pourrait s'élever à plus de 10 o/o de celui pris par le corps tout entier.

La mesure du CO^2 donne peu d'indications ; le chiffre peut rester inchangé pendant une diurèse active, bien que le plus souvent on constate des modifications parfois comparables à celles signalées plus haut pour l'O.

Barcroft et Brodie (3) concluent que si, au cours d'une diurèse provoquée (injection intraveineuse d'urée) la consommation d'O s'accroît, il n'y a aucun rapport même approché entre le volume d'urine sécrétée et celle du gaz absorbé ; il n'y a aucun rapport entre la quantité d'O absorbé et de CO^2 produit.

Barcroft et Straub (4) ont comparé la consommation d'oxygène par le rein pendant la sécrétion normale à celle résultant de l'injection de solution de Ringer ou de sulfate.

L'injection de liquide de Ringer détermine une exagération notable du volume d'urine excrétée, du NaCl et du sulfate éliminés, tandis que la *consommation d'oxygène reste inchangée*. L'injection de sulfate de soude ou d'urée, au contraire, amène une exagération de la consommation d'O. Barcroft et Straub en concluent que la diurèse de Ringer « est le résultat d'un simple processus physique et ne nécessite aucune augmentation de déploiement d'énergie de la part des tubes ». Nous rappellerons que le liquide de Ringer provoque une diurèse qu'on pourrait assimiler à une simple filtration, totalement différente de la sécrétion normale urinaire. Les cellules rénales sont profondément altérées à la suite de perfusion par du liquide de Ringer pur, ce dernier lésant nettement la cellule rénale.

Cushny estime que ces expériences apporteraient un appui important à sa théorie, elles montreraient que la sécrétion des constituants urinaires ne proviendrait pas d'une « action vitale » mais qu'elle résulterait en

(1) *J. of Phys.*, t. LXV, pp. 100-108.
(2) *J. of Physiol.*, juillet 1925.
(3) *J. of Physiol.*, 1904, t. XXXII, p. 18.
(4) *J. of Physiol.*, 1910-1911.

grande partie d'une filtration avec réabsorption. Si la diurèse avec le sulfate s'accompagne d'une exagération de consommation d'O, c'est qu'il s'agit d'un sel non absorbable présent en quantité anormale dans le filtrat et que cela nécessite de la part du rein un travail plus fort pour surmonter la résistance osmotique ; il y a là un travail spécial surajouté qui est autre chose que la simple excrétion des sulfates (Cushny).

Barcroft a essayé d'étudier la consommation d'O à la suite de la perfusion chez la grenouille soit du système rénal porte, soit de l'artère rénale. La consommation d'O n'est augmentée que lorsque, lors de la perfusion par le système porte rénal, on ajoute de la caféine au Ringer et que la diurèse survient ; on constate la même augmentation après addition de sulfate qui ne cause pas de diurèse. Quand la solution de Ringer est perfusée à travers la veine porte rénale seulement et quand on perfuse ensuite par l'artère rénale, on constate une élévation marquée de la consommation d'O même lorsque la quantité du fluide total passant à travers le rein reste inchangée. Barcroft conclut à un travail à la fois capsulaire et tubulaire. Toutes ces méthodes de recherche sont bien délicates.

Nous ne reviendrons pas ici sur les expériences de Van Slyke, Rhoads, Hiller et Alving, ni sur la conclusion de Schaeffer et Mlle Le Breton faisant dépendre la consommation d'O non pas de la sécrétion urinaire, mais des activités métaboliques dont le rein est le siège.

L. Brull fait remarquer que le travail osmotique du rein n'absorbe qu'un pourcentage infime de l'énergie consommée par le rein (Glaser, Van Slyke) ; le rein anurique transporté au cou consomme encore de grandes quantités d'O.

Dye et Waggener (1) montrent qu'après parathyroïdectomie l'oxydation de α naphtol et chlorhydrate de diméthylparaphénylènediamine en bleu indophénol est augmentée sauf pour le rein.

RYTHME SÉCRÉTOIRE NORMAL

La sécrétion urinaire globale subit dans les 24 heures une série d'oscillations.

Chacun des repas est suivi de phénomènes d'oligurie immédiate, puis de polyurie relative dans les 2 ou 3 heures qui suivent.

Dans l'intervalle des repas et notamment pendant la nuit, l'urine est moins abondante ; on admet que dans les 8 heures de sommeil le volume des urines n'atteint pas le quart du volume uriné dans les 24 heures.

(1) *Am. J. Physiol.*, 1928, t. LXXXV.

Forsgren et Gerritzen font jouer, en ce qui concerne le rythme de la diurèse, un rôle à une fonction rythmique du foie. L'oligurie nocturne est attribuée par Jores et Beck à une régulation mésocéphalique, ce que conteste Molnar, qui met en cause le sommeil et la restriction des boissons. Mainzer note le rôle empêchant de certains corps vis-à-vis de la nycturie mais ne parvient pas à expliquer le mécanisme de leur action.

Un rein lésé tend à égaliser sa sécrétion (Albarran).

SÉCRÉTION COMPARÉE DES DEUX REINS

Les *deux reins sécrètent-ils en même temps la même quantité d'urine* et celle-ci est-elle *de même composition?*

Les auteurs ont émis à ce sujet des opinions différentes :

1° Les deux reins sécrètent une quantité égale d'urine ; le pourcentage d'urée, de NaCl, la concentration moléculaire sont identiques.

Casper et Richter, Strauss, Bardier et Frenkel estiment que le débit est identique dans les deux reins normalement ; il ne se modifie qu'en cas d'injection intraveineuse de liquide diurétique, à ce moment l'inégalité de débit apparaît ;

2° Il existe une alternance fonctionnelle entre les deux reins (Landois) ;

3° La *sécrétion des deux reins est absolument indépendante.*

Goll et Ludwig notent qu'il existe des quantités différentes dans le même espace de temps. Max Hermann admet que l'élimination pour chaque rein est indépendante de l'autre (quantité et concentration) : l'urée prédominerait dans l'urine la plus abondante, il en serait de même pour le NaCl mais non toujours ; à égalité de volume il existerait souvent des inégalités de concentration uréique.

Grutzner chez des chiens curarisés et après section de la moelle cervicale note une augmentation tantôt à droite, tantôt à gauche.

Lepine et Boulud (1) constatent après recueil d'urine séparé dans les deux uretères pendant 1 ou 2 heures qu'il n'existe pas de balancement entre la sécrétion des reins ; il existerait une certaine différence dans le volume excrété en général au profit du rein droit mais les variations sont peu considérables.

Par contre la composition d'urine diffère pour NaCl et glucose.

	Droit	*Gauche*
Eau	23	21
Urée	0,253	0,257
NaCl	0,308	0,233
Glucose	0,382	0,314

(1) *Jour. Urologie*, 1914-1915.

Si on injecte du glucose ou du NaCl on constate qu'un des deux reins répond mieux que l'autre ; ordinairement c'est le droit.

Albarran a fait une étude minutieuse de la sécrétion des deux reins chez l'homme et chez le chat, il arrive aux conclusions suivantes :

Volume : 2 premières heures — Si les reins sont d'égal volume on constate une différence de 5 à 7 o/o dans le volume d'urine sécrétée. Si les reins sont très différents de volume, la différence est beaucoup plus marquée.

10 à 12 heures. — On arrive à des quantités sensiblement identiques. Mais avec des différences d'un côté à l'autre dans des périodes de 4 heures.

Urée : 2 premières heures. — Le *pourcentage* atteint des différences parfois considérables : 20 grammes à droite, 16 grammes à gauche. Ordinairement la différence est de 1/10.

10 à 12 heures. — Les différences s'égalisent avec des différences en plus ou en moins pour un rein.

Si on étudie non plus le *pourcentage* mais la *quantité réelle* d'urée excrétée on constate :

2 premières heures. — Les quantités diffèrent de moins de 2 centigrammes (parfois 12 centigrammes).

10 à 12 heures. — L'écart entre les deux reins est de 5 à 8 centigrammes, parfois 28 centigrammes.

Le NaCl, l'acide phosphorique suivent sensiblement sinon tout à fait les variations de l'urée.

Albarran conclut que si on étudie l'urine des deux reins pendant 1/4 d'heure ou 1/2 heure on constate normalement des variations de 10 à 32 o/o.

En 3/4 d'heure les écarts sont de 15 o/o
En 1 heure » 10 »

Ces différences sont plus marquées si le sujet urine peu, elles le sont beaucoup moins si le sujet urine beaucoup.

Aussi Albarran estime que la valeur de la sécrétion d'un rein par rapport à l'autre varie avec le moment considéré. Ces variations sont telles dans les courts espaces de 1/4 à 1/2 heure qu'on peut voir un rein normal fournir 30 o/o de moins de travail sécrétoire que son congénère ; dans plus de la moitié des cas la différence dépasse 10 o/o. Il peut arriver également que dans deux examens successifs de 1/4 à 1/2 heure de durée, un même rein puisse fournir tantôt plus tantôt moins de travail que l'autre. Il faudra donc quand on voudra comparer la sécrétion des deux reins faire porter son observation sur un laps de temps suffisamment long (au moins 1 heure) et provoquer de la diurèse (faire boire abondamment).

Le rein qui fonctionne mal élimine en général moins bien l'eau, le NaCl et l'urée. Il fonctionne d'une façon plus *constante* et plus *uniforme*

que le rein sain et répond moins bien à un *surcroît de fonctionnement*.

Nous avons repris ces expériences chez des chiens en ayant soin de ne pas les anesthésier et de placer des canules dans les deux uretères de façon à recueillir l'urine et en les traumatisant le moins possible. Nous avons remarqué que dans ces cas il existe une période de latence variable avec les animaux, parfois fort courte, parfois très longue, pendant laquelle la sécrétion ne se produit pas ; chez certains animaux on n'obtient même aucune sécrétion en attendant plusieurs heures. Il est certain que l'introduction de canule dans les uretères modifie la sécrétion urinaire ; cependant, comme l'effet se produit sur les deux reins, cela n'empêche pas de se rendre compte du mode de sécrétion dans les deux reins dans des circonstances identiques. Nos expériences sont au nombre de 31. Nous faisions de multiples recueils d'urine dans des temps variables, 2 minutes, 10 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 1 heure, etc. Nous exposerons nos résultats de la façon suivante :

a) *On se contente d'observer la sécrétion des reins sans faire aucune injection.*

Chien Adel . .	0,107	0,107	Chien Cach (*suite*).	0,1	0,1
» . . .	0,11	0,117	Chien Aurel . .	0,211	0,044
» . . .	0,161	0,096	» . .	0,1	0,1
» . . .	0,147	0,075	» . .	0,088	0,122
Chien R. . . .	0,116	0,096	» . .	0,1	0,24
»	0,125	0,121	» . .	0,15	0,08
Chien Cach. . .	0,071	0,10	» . .	0,1	0,125
» . . .	0,071	0,068	» . .	0,085	0,166
» . . .	0,096	0,092			

Les volumes sont ramenés à 1 minute. Le volume d'urine reste rarement semblable dans les deux reins au cours d'un certain laps de temps. Les modifications se font d'une façon très variable ; ce n'est pas toujours le *même rein qui sécrète le plus* et il *n'y a aucune régularité dans ces variations.*

D'autre part *un même rein sécrète bien rarement la même quantité d'urine dans l'unité de temps.*

Le pourcentage du NaCl est tantôt identique, tantôt différent 2,04 d'un côté, 2,97 de l'autre ; 2,51 d'un côté, 3,51 de l'autre. Ce pourcentage *varie dans les deux reins d'un prélèvement à l'autre*, et ce pourcentage est également assez *différent d'un sujet à l'autre.* Il paraît en être de même pour l'urée.

b) *On détermine de la polyurie soit par injection intraveineuse de solution glucosée hypertonique, soit par injection sous-cutanée de NaCl.*

Exper. Aurel (1)	Droit *Vol.*	Droit *NaCl* 0/0	Droit *Urée* 0/0	Gauche *Vol.*	Gauche *NaCl* 0/0	Gauche *Urée* 0/0
Avant injection. .	0,076	1,46	10,13	0,076	1,46	10,66
Après	2,5	0,70	5,13	2,87	0,92	2,75
»	1,8	0,70	2,50	1,9	0,75	2,60
»	1,3	0,87	2,83	1,4	0,70	2,80
»	0,77	0,70	4	0,83	0,81	3,86
»	0,305	0,58	6,05	0,416	0,49	6,26
»	0,157	0,58	10	0,185	0,58	10,53
»	0,121	0,97	15,78	0,150	0,36	16,80
»	0,155	1,25	16,44	0,155	1,46	17,06
Exp. Bern. . . .	5	2,78	2,89	7,37	2,92	2,30
» . . .	2,18	2,05	2,23	3,22	2,05	2,10
» . . .	0,46	1,17	5,79	0,56	1,17	5,85
Chien Aub. avant	0,106	0,73	13,24	0,09	0,59	15,68
Chien Aub. après	6,16	1,76	2,08	7,3	1,87	1,84
» . . .	4,5	1,76	0,92	5,25	1,99	0,78
» . . .	3,66	1,64	0,78	4,33	1,76	0,92
Chien Sim . . .	0,133	0,49	2,66	0,27	0,37	2,24
» . . .	0,185	0,29	2,68	0,336	0,29	2,50
» . . .	0,127	0,44	3,46	0,285	0,20	3,55

Ces expériences nous permettent d'émettre les conclusions suivantes très importantes :

1° La polyurie provoquée détermine d'une façon générale au niveau des deux reins une augmentation *brusque du volume des urines* qui peu à peu va en s'atténuant, l'urée et le NaCl subissent à ce moment une déconcentration nette.

A mesure que le volume décroît le pourcentage en chlorures s'abaisse, mais la concentration en urée s'accroît : il y a là une dissociation très nette entre les deux phénomènes. Cependant la décroissance de concentration de NaCl n'est pas régulière, il existe des irrégularités très nettes dans la courbe.

2° En analysant de plus près les phénomènes, nous trouvons :

1° Qu'un même rein sécrète l'urine avec de *très grandes variations d'un moment à l'autre* : soit en ce qui concerne le volume, soit en ce qui concerne la concentration de NaCl et de l'urée.

Il y a entre le NaCl et l'urée, au point de vue de la concentration, une *indépendance* très nette, l'augmentation de la concentration se faisant tantôt pour les deux, tantôt pour un seul avec déconcentration de l'autre, etc.

2° Que la comparaison entre le mode de sécrétion des deux reins nous montre que :

a) Les deux reins sécrètent parfois un volume égal d'urée, parfois un volume très inégal avec prédominance fréquente pour le même rein ;

b) Que pour NaCl, les concentrations varient d'un rein à l'autre, tantôt plus marquées à droite, tantôt à égalité ; tantôt plus marquées

(1) Dans toutes ces expériences les volumes sont ramenés à une minute.

à gauche. La concentration est *indépendante du volume d'urine sécrétée* ;

c) Que pour l'urée, on constate les *mêmes différences* que pour NaCl, mais ces différences ne se font pas toujours dans le même sens ; tantôt c'est NaCl qui est plus concentré dans un rein, tantôt c'est l'urée, tantôt NaCl et urée sont à la fois plus concentrés dans un des deux reins que dans l'autre ; il n'y *a aucune alternance fonctionnelle fixe*.

Nous avons fait agir des diurétiques comme l'allyllthéobromine, la spartéine, la caféine ; nous avons utilisé la morphine, le chloralose, l'atropine ; nous avons constaté toujours les mêmes variations :

Nous concluons que :

1° Un *rein sécrète l'urine à des concentrations variables* d'un moment à l'autre en ce qui concerne NaCl et urée, de même le débit urinaire varie sensiblement d'un moment à l'autre ;

2° Les deux reins ne *fonctionnent pas d'une façon identique* ; suivant les moments, c'est tantôt un rein, tantôt l'autre qui sécrète le plus abondamment et qui émet des urines plus concentrées en NaCl et en urée ;

3° Il existe une *indépendance très nette* entre les sécrétions de l'eau, de NaCl et de l'urée, la concentration de l'une n'étant pas nécessairement suivie de la déconcentration de l'autre.

Non seulement les deux reins sont indépendants l'un de l'autre au point de vue de leur sécrétion, mais on pourrait même admettre que chaque tube urinifère est indépendant de son voisin ; on s'expliquerait de la sorte d'une part l'extrême variation de la sécrétion d'un même rein, les alternances des figures histologiques et même les localisations insulaires habituelles des lésions anatomo-pathologiques ; il est fort possible que le rein soit plus sensible à une toxine ou à un poison suivant qu'il est touché à une période différente de son fonctionnement.

FACTEURS MÉCANIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

Nous étudierons dans ce chapitre :

I. La quantité de sang qui circule normalement dans le rein.
II. Le rôle de la circulation sanguine.
III. La pression de sécrétion.

QUANTITÉ DE SANG CIRCULANT DANS LE REIN

Les chiffres admis par Heidenhain, Landergren et Tigerstedt sont beaucoup trop bas.

Tribe et Barcroft (1) admettent pour le rein du lapin, que 2 centimètres cubes de sang passent à travers l'organe par gramme et par minute.

Barcroft et Brodie (2) chez le chien, donnent le chiffre de 2 centimètres cubes par gramme et par minute ; Burton-Opitz et Lucas, 1 cm^3 5 par gramme et par minute (3).

Van Slyke, Rhoads, Hiller et Aloing admettent chez le chien un débit possible de 10 centimètres cubes par minute et par gramme de rein : chiffre considérable.

Pour Smeehan, la vitesse de la circulation rénale chez le lapin varie entre 1 et 3 centimètres cubes par gramme et par minute ; elle peut atteindre 6 centimètres cubes par gramme et par minute.

Gibbs, chez la poule, donne le chiffre de 10 centimètres cubes par gramme et par minute.

On peut conclure que le rein est irrigué *avec près de deux fois son poids de sang par minute.*

(1) *Process. Phys. Soc.*, 1916 ; *Journ. of Phys.*, 1916.
(2) *Journ. of Phys.*, 1905-1906.
(3) Le rein serait l'organe dont le débit sanguin serait le plus actif : Burton-Opitz et Lucas donnent pour 100 grammes de substance : 150 à 200 pour le rein à la minute : 136 pour le cerveau ; 31 pour l'intestin ; 12 pour les muscles. Ces faits ont une certaine importance touchant le rôle du rein dans l'hypertension artérielle.

Si on admet que le poids des reins représente 0,8 à 0,9 o/o du poids du corps (1) et celui du sang total 7,5 o/o (2), on voit que la totalité du sang du corps passe à travers les reins en 5 minutes environ.

Si les proportions précédentes sont admises chez l'homme, le rein humain recevrait en 24 heures 1.000 à 1.500 litres de sang ; si on n'admet que 0,4 à 0,5 o/o comme rapport poids des reins au poids total, la quantité de sang circulant dans les reins excéderait par jour 700 litres.

Ces chiffres sont très approximatifs, car ils ne tiennent pas compte des variations de la circulation dans le rein qui se produisent très fréquemment.

RÔLE DE LA CIRCULATION SANGUINE

La sécrétion du rein, plus qu'aucune des sécrétions des autres glandes de l'économie, semble au premier abord influencée par la circulation sanguine. Aucune autre glande ne répond plus promptement aux modifications expérimentales de la pression sanguine par des modifications de la sécrétion.

Nous allons tout d'abord exposer les différentes expériences montrant l'influence de la circulation sur la sécrétion du rein. Nous verrons ensuite les différentes hypothèses proposées pour expliquer ce mode d'action.

Cushny fait très justement remarquer que normalement ces influences mécaniques jouent relativement peu, car ce n'est qu'expérimentalement qu'on provoque des variations importantes de ces facteurs mécaniques. On peut excepter cependant le rôle du sommeil qui ralentit la circulation. Pathologiquement au contraire, ces facteurs mécaniques interviennent souvent (troubles cardiaques par exemple).

A. — TECHNIQUE DE RECHERCHE POUR S'ASSURER DE L'ÉTAT DE LA CIRCULATION SANGUINE

On a utilisé, pour se rendre compte des modifications dans l'état de la circulation rénale, divers procédés :

(1) Ces chiffres donnés par Cushny sont trop élevés, le poids des reins est nettement inférieur.

(2) La masse du sang est en moyenne de 1/12 du poids du corps chez la souris, 1/20 chez la grenouille, 1/13 chez l'homme, le lapin, le chat et le chien.

1° ***Oncomètre.*** — Avec l'oncomètre on mesure le volume du rein (Starling, Roy et Cohnheim, Thompson, Gottlieb et Magnus, Lamy et Mayer). La plupart des auteurs constatèrent que le volume du rein augmentait parallèlement avec l'augmentation de la diurèse.

Cependant Schlayer notait un accroissement de volume, parfois sans exagération de la diurèse. Alcock et Lœwi, en entourant le rein de plâtre et en mettant obstacle à la dilatation, n'empêchaient pas la diurèse expérimentale de se produire. Lœwi, Fletcher et Henderson firent la même constatation avec la caféine, mais le sang de la veine rénale devenait très rouge : les auteurs concluent à une dilatation vasculaire sans augmentation de volume du rein.

En réalité l'augmentation de volume du rein ne traduit nullement nécessairement des modifications circulatoires ; Lamy, Mayer et Rathery ont montré notamment qu'au cours des diurèses provoquées, on constatait une dilatation considérable des tubes contournés et des espaces intertubulaires. Et inversement les vaisseaux rénaux dilatés peuvent comprimer les tubes rénaux et réduire les espaces intertubulaires sans qu'il se produise de modifications globales de volume du rein ; d'autre part, l'augmentation de volume du rein peut tenir à une augmentation de liquide dans les tubules.

2° ***Débit de la veine rénale.*** — On compare le débit de la veine rénale avant, pendant et après l'expérience. Les rendements obtenus ainsi sont beaucoup plus précis. Cependant tout le sang veineux du rein ne passe pas par la veine rénale.

3° ***Modifications de la pression au cours de la perfusion.*** — (Voir chapitre Perfusion rénale).

B. — EFFETS RÉSULTANT DE MODIFICATIONS DE LA CIRCULATION SANGUINE

1° ***Action sur les artères.*** — Pression artérielle. — Goll (1), en 1854, montra que chez le chien, la chute de la pression artérielle produite par la saignée ou l'excitation du vague, détermine une diminution de la sécrétion ; en rétablissant la pression sanguine (réinjection du sang), la sécrétion se rétablit. De même en élevant la pression dans l'aorte par ligature d'un certain nombre de ses branches, la sécrétion de l'urine augmente. Ces expériences étaient un peu grossières, car les modifications de la pression par ces méthodes expérimentales atteignaient d'autres organes que le rein.

Toute élévation de la pression sanguine générale augmente la sécré-

(1) *Zeitschr. f. rat. med.*, 1854.

tion urinaire, toute chute de la pression la diminue. Mais dans ces deux cas il ne semble pas que les variations de la pression à elles seules suffisent à influencer la diurèse ; il est indispensable qu'il se surajoute une modification dans l'*état des capillaires rénaux*.

Toute élévation de la pression qui s'accompagne de vaso-constriction n'amène pas d'augmentation de la diurèse, toute chute de la pression qui survient en même temps que de la vaso-dilatation ne diminue pas le flot urinaire.

Pression capillaire glomérulaire. — On s'est beaucoup occupé ces derniers temps de la pression sanguine dans les *capillaires glomérulaires*. Hill le premier, en 1921, s'efforça de la calculer ; il la trouva un peu inférieure à la pression osmotique des protéines plasmatiques. Le fait est d'importance comme nous le verrons plus loin, car il amènerait à conclure avec Hill qu'il ne peut y avoir filtration glomérulaire.

Haymann (1) a calculé la pression dans les différents vaisseaux glomérulés de la grenouille :

Art. afférente	15 à 56 cm. H^2O
Art. aorte	21 à 61 cm. H^2O
Art. capillaire.	4 à 52 cm. H^2O

La pression moyenne serait de 20 cenitmètres H^2O, soit les 54 o/o de la pression systolique aortique moyenne (37 cm. H^2O).

White (2), sur les *Necturus maculosus*, trouve comme pression capillaire glomérulaire de 10 cm. 1 à 26 cm. 5 H^2O ; moyenne 16 cm. 15.

Richards a étudié le rôle respectif des artères *afférentes* et *efférentes* glomérulaires. Par une série d'expériences très ingénieuses il pense être arrivé à montrer l'importance dans les phénomènes de sécrétion de ces deux types d'artère qui donnent au glomérule une structure très particulière.

a) Il montre tout d'abord avec Plant que sous l'influence d'une constriction des vaisseaux du rein, l'élimination urinaire augmente ; il se produit une vaso-dilatation du rein qui ne peut s'expliquer que par la constriction du vaisseau efférent qui comprend à la fois des fibres musculaires et des nerfs constricteurs. Le même effet ne se produit ni pour la patte, ni pour l'intestin.

La pression intraglomérulaire est donc capable d'être réglée par des variations dans le rapport de calibre des vaisseaux afférents et efférents glomérulaires.

L'étude microscopique du glomérule de grenouille combinée à l'injection de petites doses d'adrénaline dans la circulation de la grenouille a provoqué l'augmentation de taille du peloton glomérulaire. On peut conclure que l'adrénaline provoque une plus grande augmentation de résis-

(1) *Am. J. Phys.*, t. LXXIX, pp. 389-409.
(2) *Am. J. Physiol.*, t. LXXXV, pp. 191-206.

tance au flot sanguin à travers le glomérule que ne le faisait la constriction du vaisesau afférent. L'adrénaline ne détermine pas une vaso-dilatation primitive du peloton glomérulaire ; celui-ci ne se dilate que parce qu'il y a vaso-constriction de l'artère efférente. Sous l'influence de la dilatation du glomérule, il y a hypersécrétion d'urine.

Richards montrait ainsi le rôle que pouvait avoir l'artère efférente sur la filtration glomérulaire.

b) Il cherche à utiliser sans pouvoir les trouver des substances chimiques ayant une action élective soit pour l'artère afférente, soit pour l'artère efférente.

Il tourne alors ingénieusement la difficulté de la façon suivante. On admet (ce n'est pas absolument exact) que l'artère efférente est de plus petit calibre que l'artère afférente. Si on utilise une substance constrictive comme l'adrénaline, à concentration active minima, l'effet sera plus sensible sur l'artère efférente que sur l'afférente et on pourra à la fois abaisser la vitesse de circulation à travers le rein, augmenter le volume du glomérule et activer la diurèse. Richards et Plant, puis Mendenhall et Livingstone réalisèrent des expériences avec l'adrénaline, la pituitrine, le chlorure de baryum qui montrent la justesse de ce raisonnement.

c) On sait que l'action d'agents chimiques sur du tissu vivant peut être diminuée par la présence d'un colloïde (action démulgente). Or, par suite de la filtration glomérulaire, la concentration en protéines du sang des vaisseaux efférents est bien plus élevée que celle des vaisseaux afférents. En utilisant un agent chimique déterminé à petites doses, il agirait alors d'une façon plus intense sur l'artère afférente que sur l'efférente. La caféine à 0,5 o/o dissoute dans la solution d'acacia à 2,5 o/o produit une très forte augmentation du flux de perfusion par suite d'une vaso-dilatation de l'artère afférente.

d) La viscosité du sang agit certainement sur la pression capillaire glomérulaire et la filtration glomérulaire. Normalement l'artériole efférente a une viscosité plus élevée que l'afférente. Ce facteur doit certainement jouer un rôle.

L'*augmentation du flot sanguin à travers le rein* est un facteur de premier ordre ; la simple élévation de la pression ne suffit donc pas, comme le pensait Ludwig, à augmenter la sécrétion urinaire.

Richards et Plant (1), en perfusant le rein dans de bonnes conditions, notent que, ce qui importe le plus pour la sécrétion, ce n'est pas l'élévation de la pression artérielle mais la *quantité du flot sanguin qui traverse le rein*.

Lamy et Mayer (2) ont aussi montré, en comparant le débit de la veine rénale avec le débit aqueux de l'urine, qu'il existait un parallélisme entre ces deux facteurs, mais ce parallélisme n'est pas constant.

(1) *Journ. of Pharmac. and Exp. Ther.*, 1915.
(2) *C. R. Soc. biol.*, 1903.

Arthus, en injectant à des lapins de la peptone de Witte, détermine une chute de la pression artérielle ; en même temps la sécrétion urinaire diminue. Il en conclut qu'il existe bien un certain rapport entre la pression artérielle et la sécrétion, car lorsque la tension remonte, la sécrétion se rétablit ; mais il ajoute que malgré la chute de la tension artérielle on peut provoquer de la polyurie par une injection aqueuse abondante. Il admet qu'il y a indépendance entre la pression artérielle et la diurèse. Ambard objecte à ces expériences que l'injection de peptone agit par un mécanisme plus complexe que la simple hypotension.

Occlusion des artères. — Hermann, déterminant l'occlusion incomplète de l'artère rénale, réduit l'apport sanguin et diminue la sécrétion. La sécrétion n'est pas seulement diminuée mais modifiée qualitativement (Voir chapitre Oblitération partielle et ligature de l'artère rénale).

2° **Modification des vaso-moteurs.** — Cette modification est réalisée surtout en agissant par l'intermédiaire du système nerveux.

Nous renvoyons le lecteur au chapitre concernant la physiologie du système nerveux du rein.

Nous rappelons simplement qu'en excitant le splanchnique on provoque une vaso-constriction dans le rein et on atténue la sécrétion ; que la section du splanchnique augmentant le flot sanguin à travers le rein exagère la sécrétion de l'urine.

Burton, Opitz et Lucas (1) ont montré les modifications parallèles du débit de la veine rénale, sous ces diverses influences.

Nous citerons également le rôle de la piqûre bulbaire de Cl. Bernard, réservant la question de l'influence spécifique des nerfs sur la sécrétion, traitée ailleurs.

L. Ambard et Papin sur un rein énervé ont pu montrer qu'en modifiant dans ce seul rein la rapidité de la circulation vasculaire, on déterminait par la seule variation du débit sanguin une modification de la sécrétion dans l'un des deux reins de l'animal ; le rein à circulation accrue sécrétait plus.

Nous signalerons également les observations de Bieter touchant la circulation glomérulaire (Voir Système nerveux).

Richards et Smith, Richards ont en effet étudié l'intermittence de la circulation glomérulaire ; le nombre des glomérules actifs étant variable. Cette intermittence de la circulation glomérulaire disparaît après la section des splanchniques qui provoque une augmentation du nombre des glomérules actifs.

Cette alternance dans le fonctionnement des glomérules montre donc que la surface filtrante est variable et qu'elle peut être influencée par des agents intervenant pour provoquer une contraction de l'artère afférente ; ce ne sont même pas toutes les anses capillaires qui se contrac-

(1) *Pfluger's arch. f. d. ges. physiol.*, 1908 ; *J. of exp. med.*, 1911.

tent mais le lieu de contraction siège au point de départ de l'anse sur l'artère afférente. Les agents diminuant le nombre des glomérules actifs sont l'adrénaline, la pituitrine, l'excitation sympathique, l'hémorragie ; les agents qui en augmentent le nombre sont la pléthore de sang, les solutions salines, le NaCl, le Na^2SO^4, le glucose, l'urée, la caféine, le $NaHCO^3$.

3° ***Oblitération ou occlusion veineuse*** (Voir chapitre sur ligature et occlusion de la veine rénale et chapitre hypertension). — Lorsqu'on met obstacle à la circulation veineuse, la pression dans les capillaires glomérulaires s'élève ; il y a augmentation de pression sans augmentation dans la masse du liquide traversant le rein.

Heidenhain, Ludwig et la plupart des auteurs notent dans ce cas une diminution de la sécrétion par suite de la gène mécanique survenant dans le rein par suite de la stase veineuse.

Richards, au contraire, note une augmentation de la diurèse si l'obstruction est partielle.

D'autres auteurs avec Rowntree, Fitz et Geraghty en maintenant, pendant plusieurs semaines, une obstruction veineuse partielle notent une augmentation de la sécrétion. Paneth admet que la diurèse saline n'est pas entravée par la congestion passive provenant de la veine.

4° ***En augmentant la masse du sang.*** — Il semble de prime abord que l'augmentation de la masse sanguine soit facile à réaliser. En fait, si on veut envisager l'intervention exclusive sur la sécrétion, de l'augmentation de la masse totale sanguine, on se heurte de suite à des difficultés expérimentales presque insurmontables.

Dans le plasma sanguin, l'eau (1) ainsi que les cristalloïdes qui y sont dissous, est intimement liée aux colloïdes (albumine) comme l'eau de dissolution dans une solution de gélatine. C'est pour cette raison que nous ne parlerons pas ici des injections de solutions salines, car des facteurs complexes interviennent. Nous nous en tiendrons aux seuls effets de la transfusion.

On sait que la quantité de sang dans la circulation peut être augmentée de 50 à 100 o/o sans modification de la sécrétion urinaire (Ponfick et Rhorer).

Mais toute une série de facteurs peuvent entrer en jeu.

a) Il faut que l'animal donneur soit strictement dans le même état de nutrition que l'animal receveur et n'ait reçu aucun médicament.

Magnus (2) constate que lorsque l'animal saigné a reçu précédem-

(1) A la suite des travaux de Gamble, Peters, Darrow et Yannet, Bourdillon, on distingue *l'eau extra-cellulaire* (plasma et liquide interstitiel) et l'eau intra-cellulaire. La membrane cellulaire est imperméable non seulement aux albumines mais encore à la plupart des électrolytes (Na, Cl, K) ; elle reste perméable à l'urée au glycose et aux carbonates.

(2) *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1901.

ment une injection de sulfate de soude, la transfusion détermine de la polyurie. De même, si le donneur était en état de jeûne et le receveur bien nourri, on constatait après la transfusion une polyurie légère (l'inverse est beaucoup moins net, Asher et Waldstein) (1).

b) L'injection du sérum est toute différente de celle du sang, le sérum de lapin injecté à un autre lapin excite la diurèse (Cushny), cette polyurie est souvent tardive, 1 h. 1/2 après l'injection. Cette injection de sérum correspondrait en partie à celle d'une solution saline de NaCl.

c) L'injection de sang défibriné [Goll, Ponfick (2), de Souzac (3), Schwarz (4)] agit sur la sécrétion rénale (Pfaff et Vejux, Tirod) (5) l'urine devient rare, pauvre en urée, on note souvent de l'albuminurie et de l'hématurie.

La défibrination nuit donc à la sécrétion rénale (Barcroft et Brodie) (6) et on ne doit jamais utiliser le sang défibriné dans des expériences sur la sécrétion urinaire. Ce fait est à retenir en ce qui concerne la perfusion rénale. L'incoagulabilité du sang (tête de sangsue) semble influer beaucoup moins sur le processus sécrétoire (Cushny).

La transfusion du sang amène une élévation de pression dans l'artère et la veine et une augmentation de volume de l'organe ; cependant la sécrétion n'augmente pas. On a dit que le plasma du sang transfusé diffusait très rapidement dans les tissus et que 3 à 4 minutes après la transfusion les vaisseaux étaient débarrassés d'environ 40 o/o du volume total injecté et en 20 minutes d'environ 56 o/o.

Mais si le plasma diffuse en partie, il en reste une certaine quantité dans le sang ; mais il semble en tout cas surchargé de corpuscules ; sa teneur en protéines s'élève ; on en peut déduire que l'élévation de la pression causée par la transfusion et qui devrait favoriser la diurèse ne produit pas cet effet parce que celui-ci est contrecarré par l'augmentation de la résistance osmotique créée par l'augmentation des protéines du plasma concentré.

C. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'état de la circulation influe certainement sur la sécrétion du rein. Mais ce facteur n'est pas le seul qui entre en jeu dans la sécrétion de l'urine.

(1) *Biochem. Zeitschrift*, 1906.
(2) *Virchow arch. f. path. anat. et phys.*, 1875.
(3) *J. of phys.*, 1901.
(4) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1899.
(5) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1903.
(6) *J. of physiol.*, 1905-1906.

Lamy et A. Mayer ont montré que malgré l'accélération de la circulation rénale, la diurèse peut diminuer ; de même on peut constater malgré un ralentissement du débit de la veine rénale, une augmentation de la diurèse, à la suite d'injection de doses moyennes de NaCl, urée et de doses même concentrées d'urée. Il s'agit là d'une véritable polyurie active relevant d'une activité sécrétoire de la cellule rénale.

Ludwig avait insisté sur le rôle des changements de la pression sanguine et montré leur importance sur la sécrétion de l'urée.

1° **Élévation de la pression.** — Il existe *un minimum de pression sanguine* compatible avec la sécrétion. Ustimowitch estime que lorsque la pression sanguine tombe au-dessous de 40 millimètres de Hg, la sécrétion cesse chez le chien, Cushny admet le même chiffre chez le chat, V. Schrœder donne celle de 40 à 50 millimètres de Hg chez le lapin, Grutzner 30 millimètres de Hg.

Cushny estime d'une façon générale que la sécrétion cesse lorsque la pression est tombée à un tiers de celle de la pression normale.

Cependant, lorsque le sang a été dilué par l'injection intraveineuse de solution d'urée ou de sels, la sécrétion peut se faire à des pressions beaucoup plus basses (Ustimowitsch (1), Grützner) (2). L'élévation de la pression a donc certainement en elle-même de l'*importance*.

Si on admet qu'il se fait une filtration au niveau de la capsule glomérulaire, il est certain qu'il faut que la pression du côté vasculaire soit plus haute que du côté opposé. La pression artérielle doit donc être suffisante dans les capillaires glomérulaires pour surmonter la somme des forces qui pourraient s'opposer à la filtration, c'est-à-dire la somme de la *pression osmotique* des protéines plasmatiques et de la pression intracapsulaire ; lorsque la pression sanguine des capillaires glomérulaires est inférieure à cette somme dépressive, la fonction glomérulaire cesse.

Starling en 1897 (3) montra que la pression osmotique des protéines du sérum était environ de 30 millimètres de Hg ; il est curieux de constater, dit Cushny, que la limite la plus basse de la pression sanguine compatible avec la sécrétion rénale soit justement de 30 à 40 millimètres.

Le taux de l'élévation de la tension artérielle pour que la diurèse survienne est en rapport direct avec l'état du parenchyme rénal. Carnot et Rathery ont montré (en utilisant la perfusion) que des reins sclérosés devaient pour sécréter recevoir le sang à une pression plus élevée que le rein sain. Cette constatation est très importante au point de vue de la physiologie pathologique et de la thérapeutique des néphrites.

On voit ainsi des sujets présentant des reins sclérosés et de l'hypertension faire de l'oligurie à la suite d'un abaissement brusque de la tension (d'ordre pathologique ou thérapeutique).

(1) *Berichte u. d. Verhandl d. k. Sächsischen gesell d. Winnensch. zur Leipzig*, 1870.
(2) *Pfluger's Archiv. f. d. gés. physiol.*, 1875.
(3) *J. of physiol.*, 1899.

2° **Rapidité et masse du flot sanguin.** — On a dit que ce qui importait le plus dans la circulation rénale ce n'était pas l'état de la pression elle-même mais la quantité de sang qui traversait l'organe. On peut expliquer cette influence de diverses façons :

a) Heidenhain estime que cette activation de la circulation augmente la pression de l'O et aussi l'activité des cellules sécrétantes ;

b) Le sang fournit une plus grande quantité de matériaux susceptibles d'être excrétés ;

c) La stagnation du sang dans les capillaires glomérulaires augmente la résistance osmotique et nuit ainsi à la filtration.

Quant à la *rapidité* de parcours du sang dans l'organe, elle influe non seulement sur la quantité des urines sécrétées mais sur leur composition. Les phénomènes de réabsorption tubulaire admis par certains auteurs se trouveraient entravés par la rapidité du flot sanguin et urinaire.

Barcroft et Brodie, par contre, n'ont pu dans leurs expériences confirmer cette opinion, habituellement admise, que la sécrétion rénale est fonction de la rapidité de la circulation.

Gibbs admet que chez la poule la vitesse circulatoire n'est pas toujours en rapport avec l'importance de l'excrétion : par exemple l'excrétion d'acide urique augmente sans que la circulation s'accroisse.

PRESSION DE SÉCRÉTION

La pression de l'urine dans le bassinet est négligeable dans les conditions ordinaires, mais si on place un manomètre dans la partie supérieure de l'uretère en obstruant le flot liquide, le manomètre commence à s'élever et après une période qui varie avec le taux de la sécrétion, atteint un maximum auquel il se maintient, puis il retombe graduellement. Le maximum de pression varie chez les différents animaux et sous des conditions différentes.

Lœbell donne le chiffre de 7 à 10 millimètres, Hermann 40 à 50 millimètres, Heidenhain 60 à 64 millimètres, Grehant 14 millimètres. Ces différences proviennent de ce fait que les observations manométriques n'ont pas toujours été pratiquées au même moment. De plus, il se passe des phénomènes de résorption qui ne débutent pas lorsque la contre-pression exercée arrête la sécrétion urinaire, mais commencent bien auparavant (1).

Guyon en 1892, avec Albarran et Charrier (2) a repris cette étude

(1) *Thèse Huber*, Paris, 1895.
(2) *Comptes rendus Acad. Sciences*, t. CXIV, p. 137.

chez le chien. Après avoir mis l'uretère en communication avec un manomètre à mercure, il observe une élévation de pression de 40 millimètres de Hg en 20 ou 25 minutes, puis au bout de 1 heure de 66 à 70 millimètres. Pendant 1 heure à 1 h. 1/2 la pression oscille entre 65 et 70 millimètres, puis s'abaisse lentement de manière à tomber après 4 heures à 46 ou 44 millimètres. Après 26 jours de ligature, la pression est de 11 millimètres ; après 72 jours, de 3 millimètres ; après 4 mois 1/2, de 3 millimètres.

Obniski (1) estime que la pression se maintient au même taux pendant 10 à 14 heures.

Gigon obtient une élévation graduelle jusqu'à 64 millimètres en 1 heure à 1 h. 1/2 ; puis la tension reste stationnaire pendant 1/2 heure et retombe graduellement ; 2 heures à 2 h. 1/2 après le début de l'expérience la pression est encore de 40 à 50 millimètres.

En moyenne chez le chien on peut accepter le chiffre de 50 à 70 millimètres de Hg.

Starling chez le chien trouva 70 à 95 millimètres et Obniski 105 à 110 millimètres et même 130 millimètres durant une diurèse très profuse de sels et d'urée.

Cette pression dans l'uretère a un certain rapport avec la pression sanguine ; tendant à s'élever et à retomber parallèlement, mais le parallélisme n'est pas absolu. En général, la pression de l'uretère est d'environ 40 à 60 millimètres en dessous de celle existant dans l'aorte (Cushny). Ce fait est en opposition avec les constatations faites dans d'autres glandes ; par exemple la pression dans le canal sous-maxillaire est supérieure à la pression artérielle et en est largement indépendante (Cushny). Cette inégalité de pression est indispensable à la filtration glomérulaire.

La pression capillaire glomérulaire est de 20 0/0 au-dessous de la pression carotidienne ; il n'en subsiste pas moins une différence de chaque côté de la membrane capsulaire de 20 à 30 millimètres de Hg.

Heidenhain (1883) et Brodie (1914), objectent que si on admet la théorie de la filtration capsulaire et réabsorption tubulaire (théorie dite moderne de Cushny), une assez forte absorption survenant dans les tubules, la pression dans l'uretère doit mesurer non la pression de filtration mais « la pression qui suffit tout juste à effectuer l'absorption complète de tout le filtrat glomérulaire ». La résistance à l'élimination du flot urinaire augmente la pression dans les tubes et ceci devrait favoriser l'absorption ; aussi il serait difficile de comprendre comment la haute pression dans l'uretère gênerait la réabsorption si on admet la théorie de Cushny.

Cushny répond que, d'après cette théorie, il arrive un moment où les tubes sont remplis par un liquide qui, à un moment donné, voit son excrétion empêchée d'une part par le manomètre, d'autre part, par

(1) *Centralblatt. f. phys.*, 1907, t. XXI, p. 548.

la résistance osmotique qui s'est peu à peu accrue dans le liquide intratubulaire par suite de la réabsorption de l'eau et de certains constituants, les autres n'étant pas réabsorbés ; on s'explique donc facilement que la pression puisse s'élever dans l'uretère et que les tubes deviennent incapables de résorber.

Dans les conditions ordinaires, la pression urétérale maxima est atteinte lorsque la résistance osmotique du liquide intratubulaire balance la force de réabsorption. Lorsqu'une diurèse très rapide survient, les tubes peuvent être incapables de réabsorber assez rapidement le flux de filtration capsulaire, même si la résistance osmotique est très peu élevée.

Si la diurèse s'atténue, la réabsorption s'accomplit mieux et on peut alors voir, bien que la pression sanguine s'élève, la pression urétérale s'abaisser (Magnus et Gottlieb).

Si en général une diurèse très abondante provoque plus rapidement l'élévation de la pression urétérale (Henderson) (1), on peut dire cependant que la valeur finale de la pression urétérale est indépendante de la rapidité de sécrétion du flot d'urine (Brodie) (2) ; cette pression urétérale maxima est avant tout déterminée par la neutralisation de la force absorbante de l'épithélium ou par la pression osmotique du contenu du liquide tubulaire ; le manomètre représente alors la pression dans la capsule.

Lorsque la pression urétérale est élevée, la diurèse a peu d'effet ultérieur sur elle alors que, lorsqu'elle est basse, elle s'élève avec la diurèse (Gottlieb et Magnus).

La rapidité avec laquelle la pression maxima est atteinte dans l'intérieur de l'uretère est déterminée par le taux du flot venant de la capsule et la résistance osmotique provenant des matériaux solides de l'urine.

En provoquant la diurèse chlorurée, Gottlieb et Magnus ont constaté une très grande différence entre les pressions artérielles et urétérales. Cushny explique ce fait par une rapide absorption de NaCl.

Contrairement à ce que pensaient Gottlieb et Magnus, la pression de l'uretère ne peut excéder celle des artères (Cushny).

(1) *J. of Physiol.*, 1905.
(2) *Crooman lecture Proc. Roy. Soc.*, 1914.

FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

La constitution chimique du plasma sanguin influe d'une façon constante et considérable sur la sécrétion de l'urine. On peut même dire que cette influence est certainement plus grande encore que celle du facteur mécanique.

Asher (1) a insisté sur la rapidité avec laquelle le rein répondait aux modifications chimiques du sang et sur la différence qui existait à ce point de vue entre le rein et le foie et les glandes salivaires.

Cushny (2) estime que la sécrétion urinaire peut être influencée de deux façons distinctes par changements dans la composition du sang.

1° *Par une modification des colloïdes du plasma.* Il en résulte un changement dans la résistance osmotique à la filtration à travers la capsule. La concentration des colloïdes diminuant, la filtration alors augmentera et vice versa.

Cushny donne à cette diurèse le nom de « *dilution diuresis* », *diurèse de dilution :*

2° Par *la présence dans le plasma d'un cristalloïde* qui ne *peut être absorbé par l'épithélium des tubes* ; il retarde ainsi l'absorption au niveau des tubes ; c'est la diurèse des tubes « *tubule diuresis* », due à « *permeation factor* ».

Ces deux types de diurèse sont du reste rarement absolument purs et sont le plus souvent associés ; mais l'un de ces deux mécanismes, prédominant pour certaines substances excrétées, on peut chercher un peu schématiquement, à étudier isolément les types de sécrétion de ces diverses substances.

Cushny expose ce double mécanisme en ce qui concerne la sécrétion des substances solides de l'urine, *mais il le fait avec l'idée préconçue de vérifier la théorie de sécrétion qu'il propose.*

La sécrétion des substances solides de l'urine ne s'accompagne pour lui d'aucun travail véritablement spécifique des cellules rénales, analogue à une sécrétion vitale car la consommation d'O ne bouge pas (Barcroft et Straub). Cette assertion de Cushny n'est du reste pas absolument exacte, car Barcroft et Brodie signalent une augmentation de l'O

(1) *Zeitsch. f. Biol.*, 1904 ; *Biochim. Zeitschr.*, 1908.
(2) *J. of Physiol.*, 1902 ; *The Secretion of the Urine-Monograph. of Physiol.*, 1917.

absorbée au cours de certaines polyuries. Tout se résume pour Cushny dans des différences de concentration du plasma en colloïdes et dans des variations de pression osmotique.

Nous verrons que *cette théorie comporte bien des objections, elle paraît résoudre le problème au premier abord, mais elle n'explique pas en réalité le mécanisme intime de la sécrétion.*

Nous allons étudier rapidement le mécanisme de la sécrétion provoquée par les différentes substances se rencontrant dans le plasma ; nous utiliserons provisoirement la distinction de Cushny de la diurèse en deux types ; de *dilution* et *tubulaire* sans accepter cependant, comme nous le verrons, ses conclusions.

I. — DIURÈSE DE DILUTION

La diurèse de dilution concerne l'injection des NaCl, bromure, sulfocyanates, et de l'eau.

NaCl. — L'injection de solution de chlorure de sodium produit une augmentation de la diurèse.

Des solutions très concentrées agissent en volume plus réduit que des solutions plus faibles ; de petites quantités de solutions salées isotoniques ont peu d'effet immédiat (Haake et Spiro) (1).

Si la quantité injectée atteint le tiers ou les deux tiers de la quantité totale du sang, la diurèse peut s'établir seulement au bout d'une demi-heure, atteindre son maximum pendant la deuxième heure pour décroître ensuite (Thompson) (2).

Si de très grandes quantités sont injectées (Dastre et Loye (3), Magnus), la diurèse débute au bout de peu de minutes, augmente tant que l'injection continue puis tombe lentement et atteint la normale en 3 ou 4 heures.

En utilisant de très grandes quantités de solutions salines, Magnus a pu obtenir une diurèse de 725 centimètres cubes en 1 heure chez le lapin injecté avec 780 centimètres cubes.

Dastre et Loye ont montré que si on injecte lentement et d'une façon continue dans une veine, une solution de NaCl de 0,6 à 0,09 o/o, au bout d'un certain temps, un état d'équilibre s'établit qui fait que la quantité excrétée représente exactement la quantité injectée.

Caractères de cette sécrétion. — L'injection sous-cutanée produit les mêmes effets que l'injection intraveineuse avec souvent un premier stade de diminution de la sécrétion due à un apport d'eau du sang aux

(1) *Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys. u. Path.*, 1902.
(2) *J. of Physiol.*, 1899-1900.
(3) *Arch. d. Physiol.*, 1888-1889.

tissus pour diluer la solution injectée (d'où concentration de l'urine à cette phase).

L'urine excrétée dans ces polyuries se rapproche de la composition du plasma sanguin : c'est un liquide clair, avec une réaction assez proche de la neutralité, qu'il s'agisse des herbivores à urines ordinairement alcalines ou des carnivores à urines acides : le point de congélation est inférieur au point de congélation de l'urine normale mais ne tombe jamais au-dessous de celui du sang à ce moment. Les substances sans seuil (urée, sulfate, phosphate), s'abaissent en pourcentage mais augmentent en général comme quantité globale, il en est de même du K et des corps puriques. Les substances à seuil comme le NaCl sont souvent réduites en pourcentage mais peuvent avoir dans certains cas un *pourcentage plus élevé* ; la quantité globale est toujours plus élevée. Quant au sucre, on constate chez le lapin assez fréquemment sa présence (Bock, Hoffmann) dans l'urine, beaucoup plus rarement chez le chien et seulement dans de très fortes diurèses.

En résumé les constituants de l'urine sont augmentés en quantités ; les substances sans seuil ont invariablement un pourcentage réduit alors que les substances à seuil sont soit réduites, soit parfois augmentées en pourcentage.

Les purines, qui pour certains auteurs seraient des substances à seuil pour d'autres sans seuil, seraient souvent augmentées (Burian et Schur), chez le chien, chez l'oiseau. Sharpe constate leur augmentation en totalité mais non en pourcentage.

Le *mécanisme de cette diurèse* est complexe.

1° Elle paraît indépendante du changement dans la concentration des sels dans le sang, car elle se produit aussi bien avec des injections hyper, hypo ou isotoniques. Nous verrons qu'avec l'explication proposée par Ambard sur la mobilité des seuils, cette affirmation perd de sa valeur.

2° Elle n'est pas due exclusivement à des changements de pression. Sans doute l'élévation de pression produite favorise la diurèse. Starling le démontre en neutralisant l'effet hypertenseur de l'injection par la soustraction d'une certaine quantité de sang qui suffit à abolir la diurèse. Gottlieb et Magnus (1) font remarquer que l'effet de cette soustraction sanguine, qui doit être assez forte, est complexe et met en jeu des facteurs multiples ; Cushny en réduisant l'apport sanguin par pression sur l'artère obtint les mêmes résultats que Starling, il répondait ainsi à l'objection de Gottlieb et Magnus.

3° Elle ne coïncide pas toujours avec une augmentation de la circulation intrarénale (Barcroft et Brodie, Lamy et A. Mayer, Gottlieb et Magnus).

Les variations de volume du rein enregistrées par l'oncomètre sont fréquentes mais non constantes.

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1901.

4° *Elle serait en rapport pour Cushny avec la dilution des protéines du plasma et la modification de la pression osmotique* ; celle-ci ayant baissé, la filtration se fait plus facilement.

En ajoutant des colloïdes à la solution salée, on empêche les effets diurétiques. Ponfick adjoignant de l'albumine de l'œuf à une solution saline et l'injectant à des doses plus fortes que celles (Thompson) qui produisent habituellement la diurèse, n'obtint aucune diurèse. Moutard-Martin et Richet utilisant la gomme obtinrent les mêmes résultats. Knowlton compare l'effet de la solution de Ringer avec ou sans gélatine (1) ou gomme arabique, il constate que la présence du colloïde diminue l'effet sécrétoire urinaire, bien que les effets sur la pression sanguine, sur le débit veineux du rein et la consommation de l'O aient été identiques. Il en conclut que la seule différence réside dans la plus petite réduction de la résistance osmotique des colloïdes apportée par la solution saline gélatineuse, en comparaison de celle provoquée par la solution saline seule.

L'effet de cette dilution des colloïdes et de la réduction de la pression osmotique explique également ce fait qu'on peut, à la suite d'injection de solution saline, obtenir une sécrétion nette avec des pressions sanguines inférieures à la pression sanguine critique de 40 millimètres de Hg. Gottlieb et Magnus donnent le chiffre de 13 millimètres. Barcroft et Straub, de 12 millimètres.

On peut répondre à Cushny que l'hydrémie est inconstante à la suite de l'injection de solutions salines (Lamy et A. Mayer).

La diurèse est certainement en rapport avec un facteur tissulaire (rétention chlorurée), mais ce facteur ne joue que dans certaines circonstances déterminées et ne saurait expliquer à lui seul la diurèse saline.

Le mécanisme reste donc encore inexpliqué ; il est en rapport, quoi qu'en pense Cushny, avec les propriétés sécrétoires vitales de la cellule tubulaire.

Dans la sécrétion de NaCl, il faudrait faire une étude dissociée de Na et de Cl ; nous reviendrons plus loin sur ce point.

Ces idées de Cushny concernant la sécrétion des chlorures sont battues en brèche par les récentes recherches de Feyel.

Bromures. — Ils suivent exactement les mêmes modifications que les chlorures et se remplacent et se substituent l'un l'autre (Wyss (2), Bonniger (3), Frey (4), Bernouilli (5).

(1) Spiro a montré que le rein n'est pas absolument imperméable à la gélatine comme il l'est pour les protéines du plasma, il passe, en effet, un peu de gélatine dans l'urine.

(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1906.

(3) *Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap.*, 1909-1910.

(4) *Zeitsch. f. exp. Path. u. Therap.*, 1910-1911.

(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913.

Sulfocyanates. — Ils se comportent comme les bromures et les chlorures (de Souza) (1), mais ils diffèrent légèrement du type chlorure et forment une sorte de transition entre ces derniers et les nitrates (Sollmann, 1903) (2).

Eau. — La sécrétion de l'eau constitue un phénomène complexe. Nous traiterons longuement cette question quand nous aborderons l'étude des seuils (p. 797).

II. — DIURÈSE DES TUBULES

La diurèse des tubules s'applique à l'injection des sulfates, phosphates, ferrocyanures, nitrates, chlorates, du K, de l'urée et des sucres.

Cushny distingue la diurèse tubulaire typique, dont le sulfate est un des exemples les plus nets et la diurèse tubulaire associée à d'autres facteurs : tissulaires, circulatoires, comme les diurèses uréique et glucosée.

A. ***Sulfates.*** — Caractère de la diurèse provoquée par les sulfates. — Les sulfates administrés par voie intraveineuse déterminent une diurèse plus abondante que les chlorures (à poids égal de substance administrée, Magnus (3), Sollmann) (4).

La polyurie débute *plus rapidement*, atteint son maximum *plus tôt* et persiste en général *plus longtemps*, en tout cas les courbes de la diurèse s'abaissent plus lentement n'atteignant la normale qu'après plusieurs heures.

L'urine est claire, de densité faible, d'acidité abaissée chez le chien. Le taux des *chlorures* o/o peut s'élever pendant la période la plus élevée de la diurèse, surtout chez le lapin mis à un régime pauvre en chlorure de sodium, mais il peut dès le commencement s'abaisser si le régime donné antérieurement était très chloruré. Il est toujours très bas *à la fin de la diurèse* : ce qui fait contraste avec ce qui se passe dans la diurèse après injection des chlorures. La quantité globale des chlorures est augmentée pendant une diurèse très active mais tombe plus tard au-dessous de la normale.

Les sulfates ont un pourcentage constamment élevé, et cette élévation s'accroît lors du déclin de la diurèse ; la quantité totale des sulfates est plus élevée pendant la période de grande polyurie et diminue à la période de déclin.

On trouve souvent du sucre dans l'urine chez le lapin.

(1) *J. of Physiol.*, 1906-1907.
(2) *Am. J. of Physiol.*, 1903.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1900.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1901.

Mécanisme de la diurèse par les sulfates. — a) *Les modifications circulatoires* sont les mêmes, plutôt moins accusées que dans la diurèse par les chlorures : pression du sang, volume du rein (plutôt plus petit que dans la diurèse des chlorures) [Gottlieb et Magnus]. Bainbridge et Evans montrèrent même que dans un rein perfusé vivant, le sulfate cause la diurèse sans provoquer aucune modification du flot sanguin à travers l'organe ;

b) *L'hydrémie* n'est pas plus considérable dans la période de grande polyurie que dans la diurèse des chlorures ; elle est même diminuée à la période de déclin (Magnus). Ce caractère serait capital pour Cushny et éliminerait l'hypothèse du mécanisme de *diurèse par dilution* qu'il décrit pour les chlorures ;

c) Elle est indépendante des modifications dans la concentration des sels dans le sang.

Cushny donne à ce sujet les résultats suivants :

	Pendant la diurèse		*Après la diurèse*	
	NaCl o/o	*Sulfates o/o*	*NaCl o/o*	*Sulfates o/o*
Sérum.	0,547	0,259	0,493	0,191
Urine	0,372	0,546	0,094	2,0

Le plasma pendant la diurèse contenait donc plus de chlorures et de sulfates que plus tard lorsque la diurèse déclinait. Or le pourcentage des chlorures dans l'urine à ce moment diminuait alors que celui des sulfates s'élevait considérablement ; il y a donc d'une part une différence essentielle entre les chlorures et les sulfates et il n'y a, d'autre part, aucune proportionnalité entre le taux dans le sang et le taux dans l'urine. Sollmann fit des constatations analogues (1).

d) Cushny propose pour expliquer la diurèse des sulfates une théorie physique basée sur la « diurèse tubulaire ».

Tandis que les chlorures mettent en jeu « la diurèse de dilution » en modifiant la dilution des colloïdes du plasma, les sulfates agissent par le mécanisme de la diurèse tubulaire. Le fait essentiel réside dans l'impuissance des tubes rénaux *à réabsorber le sulfate* comme ils réabsorbent les chlorures au moins à un taux correspondant à leur seuil.

Cushny distingue dans la polyurie des sulfates deux périodes :

La période de grande polyurie. — C'est de beaucoup la moins intéressante au point de vue du mécanisme de la diurèse.

(1) *Am. Journ. of Physiol.*, 1902.

Ce flot considérable provient de la dilution des colloïdes du plasma (diurèse de dilution) ; le flot urinaire est tellement abondant que les tubes rénaux ne peuvent jouer leur rôle normal complet relatif à la réabsorption, d'où augmentation de l'eau et des chlorures de l'urine. A cette période cependant on voit déjà que les chlorures sont en partie résorbés par les tubes puisque leur pourcentage est moins élevé dans l'urine que dans le sang ; cette réabsorption cependant est moins parfaite que s'il n'y avait que du NaCl ; le sulfate, qui ne peut être résorbé par les cellules tubulaires, crée une résistance à la fonction de réabsorption tubulaire, d'autre part, il y a également réabsorption de l'eau, imparfaite il est vrai, mais elle existe puisque les sulfates sont plus concentrés dans l'urine que dans le sang (voir les chiffres de Cushny plus haut).

La période de décroissance de la polyurie. — Les phénomènes sont ici beaucoup plus nets : la fonction de réabsorption tubulaire peut alors s'accomplir dans toute son ampleur.

a) *L'eau* n'est qu'en partie résorbée. La présence de sulfate en grande quantité, sel non réabsorbable, augmente la résistance osmotique et limite la réabsorption de l'eau. La diurèse des sulfates doit durer ainsi plus longtemps et être plus élevée que celle des chlorures ;

b) L'absorption des chlorures n'est pas empêchée par la présence du sulfate, comme celle de l'eau, d'après Cushny, d'où émission d'une urine beaucoup plus pauvre en chlorures.

Cushny cite à l'appui de sa « théorie tubulaire » de la diurèse des sulfates les trois expériences suivantes (1) :

Première expérience. — On injecte à l'animal un mélange de sulfate et de chlorure et on met à la sortie de l'urine dans l'uretère d'un côté une résistance mécanique (30 millimètres de Hg). L'expérience est faite en pleine polyurie.

	Urine en grammes	*Chlorures en grammes*	*Sulfates en grammes*
Côté libre *a*	24	0,0809	0,1080
Côté obstrué *b*	8	0,0142	0,0667
Différence	16	0,0667	0,0413
Proportion de $\frac{b}{a}$	33 o/o	17,5 o/o	55 o/o

On constate que le même sang irriguant les deux reins, l'obstruction de l'uretère diminue le taux des chlorures plus que le volume du liquide urinaire et plus encore que le taux des sulfates, le NaCl étant ainsi, de par les difficultés d'élimination, réabsorbé au maximum dans les tubules.

Filehne et Ruschaupt (2) ont répété les expériences de Cushny. Quand ils augmentaient les chlorures de l'organisme du lapin par une

(1) *J. of Physiol.*, 1902.
(2) *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1903.

injection intraveineuse d'une forte solution chlorurée avant l'injection de sulfate, ils ne constataient pas comme Cushny un abaissement plus marqué du NaCl que des sulfates du côté de l'uretère obstrué. Cushny explique ce fait par suite des phénomènes de diurèse précédant l'injection de sulfate et dus à l'injection de chlorures. Lorsque les auteurs précédents se conforment strictement à la technique de Cushny ils obtiennent les mêmes résultats.

Brodie et Cullis (1) ont également refait ces expériences, en sectionnant la moelle. Le pourcentage du NaCl était toujours plus élevé dans les urines les plus abondantes, tandis que le pourcentage de sulfate y était plus bas que dans les urines du côté qui sécrétait le moins. Cushny y voit une confirmation de ses théories.

Filehne et Ruschaupt (1903), Brodie et Cullis (1906) repoussent cependant la théorie de Cushny.

Deuxième expérience. — La compression de l'artère rénale chez un lapin, diminuant le flot sanguin d'un côté, est accompagnée d'une injection intraveineuse de chlorures et de sulfates. Voici les résultats observés :

	Urine en grammes	*Chlorures en grammes*	*Sulfates en grammes*
Côté normal	9,5	0,038	0,105
Côté comprimé	2,15	0,005	0,035
Différence	7,35	0,0325	0,070
Proportion de $\frac{b}{a}$	22,5 0/0	14,5 0/0	66 0/0

On constate que l'excrétion des chlorures est de beaucoup la plus diminuée.

La réduction du filtrat par restriction de l'apport de sang s'explique de la même façon que la réduction d'urine par augmentation de la résistance urétérale ; l'épithélium des tubules qui n'est plus submergé par le flot liquide peut réabsorber au maximum et retire le fluide optimal (NaCl et eau).

Troisième expérience. — Knowlton (2) compare l'effet d'injection de petites quantités de sulfates dissous dans l'eau avec celui d'injection de ces mêmes quantités dissoutes dans une solution de gélatine. Nous avons vu que celle-ci diminue l'effet de la « diurèse de dilution ».

Il n'a constaté aucune différence et Cushny en tire cette conclusion que la diurèse par petites quantités de sulfates n'est pas due à la *dilution du plasma* mais à quelque autre action (en fait diurèse tubulaire).

Nous ferons remarquer que Cushny admet qu'il existe pour l'eau et pour le NaCl une différence essentielle dans leur façon d'être réabsorbés par les tubules. Pourquoi cette différence ? Pourquoi l'eau ne peut-elle

(1) *J. of Physiol.*, 1906.
(2) *J. of Physiol.*, 1911-1912.

être qu'en partie réabsorbée à la période de déclin alors que les chlorures le seraient ?

c) Gottlieb et Magnus admettent que les différences entre la diurèse de NaCl et celle des sulfates provient de ce que ces derniers stimulent l'activité cellulaire sécrétrice du rein d'une façon plus intense que les chlorures. Ils estiment que comme pour ces derniers il s'agit en réalité d'une propriété sécrétrice appartenant à la cellule rénale.

Phosphates et ferrocyanures. — Les phosphates (1) en injection intraveineuse provoquent une diurèse en tous points comparable aux sulfates (Cushny) (2) ; il en est de même du ferrocyanure (Sollmann) (3).

Nitrates. — Les nitrates, lorsqu'ils sont ingérés, sont promptement absorbés par l'intestin et leur pouvoir diurétique semble peu marqué. Seule l'injection intraveineuse de sels donne expérimentalement des résultats nets. Limbek et Munzer ont étudié ce type de diurèse. Limbeck utilisait des solutions de poids égal de sels pour comparer leur pouvoir diurétique sans avoir égard à leur poids moléculaire.

Haake et Spiro (4) trouvèrent que la solution isotonique de nitrate en injection intraveineuse était beaucoup plus efficace que la solution de NaCl et surpassait même parfois l'action des solutions de sulfates.

Lœwi (5), Sollmann (6) constatent que, contrairement aux phosphates et aux sulfates, les nitrates déterminent une augmentation à la fois du pourcentage et de la quantité globale du chlorure éliminé (lorsque le régime était antérieurement pauvre en chlorure). Les nitrates provoquent donc une plus grosse élimination des chlorures que les sulfates.

MÉCANISME DE LA DIURÈSE. — On peut admettre un double mécanisme.

a) *Diurèse tubulaire.* — La diurèse des nitrates ressemble donc à la diurèse des sulfates, mais s'en différencie par une tendance à excréter le chlorure en plus grande quantité.

Le nitrate comme le sulfate n'est pas réabsorbé pour Cushny par l'épithélium tubulaire, alors que le pourcentage du nitrate dans l'urine s'élève, il s'abaisse dans le plasma (Sollmann).

b) *Action tissulaire.* — Il semble qu'il faille, pour expliquer cette particularité de la diurèse des nitrates, faire entrer en ligne de compte une

(1) Le phosphore inorganique du sérum normal pourrait être présent sous forme colloïdale, non ionisée, non diffusible.
(2) *J. of Physiol.*, 1901-1902.
(3) *Am. Journ. of Physiol.*, 1903.
(4) *Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol.*, 1902.
(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1902.
(6) *Am. Journ. of Physiol.*, 1903.

propriété qu'ont de commun les nitrates avec les bromures, qui s'en distinguent d'un autre côté en étant réabsorbables par les tubes urinaires. Cette propriété consiste dans le fait de pouvoir déloger le NaCl des tissus et l'y remplacer ; Langlois et Richet ont montré que le NaCl des tissus diminue à la suite de l'injection de nitrate ; le NaCl augmente donc dans le sang.

Chlorates. — Ercklentz (1) assimile l'action des chlorates à celle des nitrates.

Iodures. — L'iodure de sodium produit les mêmes effets que le nitrate de sodium, il augmente l'excrétion de NaCl en quantité considérable et déplace le chlorure des tissus (Sollmann) (2).

Potassium. — Bock (3) en 1907 a montré que l'injection intraveineuse d'une solution isotonique (1,1 o/o) de sel de K à des lapins produit une diurèse modérée même lorsqu'on fait en sorte de ne pas provoquer d'hydrémie.

L'urine émise renferme un pourcentage élevé de K et un pourcentage légèrement augmenté de Na.

Le mécanisme de la diurèse s'explique pour Cushny à la fois par ce fait que le K n'est pas réabsorbé par les tubes, et d'autre part, par la propriété qu'aurait le K de déplacer un peu de Na dans les tissus ; L. Blum a insisté avec ses collaborateurs (Voir chapitre Diurétiques) sur ce rôle de K, déplaçant le Na dans les tissus, mais pour ces auteurs, un autre phénomène surviendrait, l'ion Na ayant la propriété de régler les phénomènes d'hydratation, le départ d'ion Na serait corrélatif d'une élimination d'eau (d'où hydrémie). Il faudrait donc, d'après ces auteurs, envisager le rôle tissulaire dans la diurèse d'une façon sensiblement différente de celle proposée par Cushny ; le déplacement de Na aboutissant simplement à de l'hydrémie.

L'extrême difficulté qu'éprouve le K à être réabsorbé par les tubes en fait un diurétique beaucoup plus énergique que le NaCl.

Urée. — L'urée a été considérée depuis longtemps comme diurétique ; elle est utilisée soit pure, soit sous forme d'acétate ou de nitrate d'ammoniaque se décomposant dans les tissus avec formation d'urée.

En injection intraveineuse, elle détermine au niveau des reins, des effets moins marqués que les sulfates ; elle provoque cependant une élimination assez forte des chlorures.

Il existe une action tissulaire, l'urée remplace les chlorures dans les tissus, mais l'urée étant facilement diffusible, il s'ensuit qu'il y a beaucoup moins d'hydrémie et que l'augmentation du flot sanguin est peu

(1) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 190[illegible]
(2) *Am. Journ. of Physiol.*, 1905.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 190[illegible]

marquée au niveau du rein même avec une forte diurèse. Lamy et A. Mayer (1) ont parfaitement montré ce fait.

Temps après injection	*0/0 d'eau dans le sang*	*Flot sanguin à travers le rein par minute*	*Urée du sang 0/0*	*Urine en 10 minutes*	*Urée de l'urine 0/0*
—	80,1	200	0,015	0,6	0,7
.	Injection intraveineuse de 30 grammes urée dans 50 centimètres cubes d'eau				
1-15 minutes. .	80	200	0,142	30	2,4
15-30 minutes. .	75,5	200	0,125	11	3,13
30-60 minutes. .	83,4	100	0,136	1,1	2,20

Becher a noté qu'une injection sous-cutanée d'urée produit une diurèse importante sans provoquer d'hydrémie.

L'urée est très difficilement réabsorbée par les tubes et c'est ce qui explique ses propriétés diurétiques.

Si on provoque une obstruction partielle de l'uretère et qu'on injecte NaCl et urée, on constate que la concentration en urée s'élève plus que celle de NaCl dans l'urine, ce qui montre bien que le ralentissement de l'absorption tubulaire agit pour les chlorures et a très peu d'action pour l'urée. Yagi et Kuroda (2) arrivent aux mêmes résultats en comprimant l'artère rénale.

L'urée déterminant inconstamment de l'hydrémie, elle augmente le flot du sang à travers le rein (Henderson et Lœwi), mais d'une façon peu intense ; on s'explique donc que, la diurèse qu'elle provoque, étant surtout déterminée par sa faculté de n'être pas réabsorbée par des tubules et de gêner cette réabsorption pour d'autres sels, elle soit diurétique, mais elle constitue un diurétique moins puissant que le nitrate et le sulfate.

Sucres. — Lamy et A. Mayer (3) ont montré que l'injection intraveineuse de solution sucrée concentrée provoquait une augmentation de la concentration moléculaire totale.

(1) *J. Phys. et Path. génér.*, 1906.
(2) *Journ. of Physiol.*, 1905.
(3) *J. Phys. et Path. gén.*, 1905.

La différence entre les concentrations dans le sang et dans l'urine s'accroît du début à la fin de l'expérience ; en ce qui concerne les sels, la concentration de l'urine, d'abord supérieure à celle du sang, lui devient égale peu après. Nous renvoyons le lecteur au chapitre *Diurétiques* pour ce qui concerne les effets de la diurèse par injection de sucre.

Le point de congélation s'abaisse pendant la forte poussée de diurèse et augmente ensuite lentement pendant le déclin (Galeotti, 1902). Si l'urine normalement sécrétée est pauvre en solides, l'injection de sucre peut augmenter la concentration, même pendant la diurèse (Lamy et Mayer, 1904). Le pourcentage de sucre dans l'urine s'élève d'une façon continue alors que le NaCl s'abaisse, surtout à la période de déclin ; à cette période le sucre s'abaisse dans le sang et la concentration dans l'urine s'élève ; le NaCl n'est pas modifié dans le sang mais s'abaisse dans l'urine.

Mécanisme de la diurèse. — Le mécanisme de la diurèse par le sucre est, dans ses grandes lignes, identique à celui de l'urée et des sulfates. Le sucre au taux où il existe dans l'urine cesse de pouvoir être repris par les tubes, il augmente ainsi la pression osmotique et empêche la résorption de l'eau. Ce mécanisme de la diurèse par le sucre diffère cependant par certains caractères de celui de la diurèse provoquée par l'urée et les sulfates.

1° Le sucre est une substance à seuil, il est donc normalement réabsorbé par les tubes, mais il ne l'est qu'à un certain taux. Ce taux dépassé, la cellule ne peut plus le reprendre ; c'est ainsi que Cushny définit le seuil.

Le sucre existerait cependant pour un certain nombre d'auteurs dans l'urine normale ; le fait serait intéressant au point de vue physiologique en ce qui concerne le « seuil » du glucose.

La concentration maxima que peut atteindre dans les tubes le sucre peut être considérable, plus de 10 o/o chez l'homme, 8,5 o/o chez le chien. Le sucre peut donc être dans le filtrat capsulaire à un taux beaucoup plus élevé que le NaCl ; on s'explique dès lors combien le sucre peut avoir une action beaucoup plus forte que le NaCl, au point de vue de l'élévation de la résistance osmotique.

2° Le sucre détermine une augmentation de la pression sanguine et du volume du rein (Starling-Albertoni, Lamy et A. Mayer) démontrée par l'oncomètre et la mesure du débit de la veine rénale (Lamy et A. Mayer). Il augmente donc la masse liquide circulant dans le rein (avec toutes les réserves à faire à ce sujet au point de vue de la valeur de l'oncomètre).

Cette action n'explique pas à elle seule du reste l'action des sucres car si on empêche, par l'injection de chloral, ces actions circulatoires de se produire, la diurèse survient cependant (Lamy et A. Mayer).

D'autre part, Lamy et A. Mayer ont montré que la diurèse persiste alors même que le débit sanguin à travers le rein est redevenu normal.

Temps après inj en minutes	0 0 de l'urine du sang	Flot sanguin à travers le rein par minute	Urines en 10'
—	—	—	—
—	78,8	109	1,5
Injection de 100 centimètres cubes d'eau renfermant 100 grammes de saccharose :			
1-30	79,6	150	46
30-60	79,3	100	43,3

Du reste lorsqu'on injecte de très petites quantités de solutions concentrées on peut obtenir la diurèse sans hydrémie et sans augmentation de la rapidité de la circulation sanguine.

3° L'injection de solution sucrée déterminerait de l'hydrémie (Hedon et Arrous, Lamy et A. Mayer), mais cette hydrémie elle-même n'est pas considérable et peut manquer (Lamy et A. Mayer).

L'hydrémie, l'augmentation de la circulation sont donc des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la diurèse par le sucre, mais ce ne sont que des facteurs accessoires.

4° Les chlorures sont excrétés en bien plus grande quantité avec la diurèse uréique qu'avec la diurèse sucrée. Cela tient probablement à ce fait que la molécule de sucre est moins capable de pénétrer dans les tissus et de déplacer le NaCl.

Nous avons souvent, mais non constamment observé à la suite d'injection intraveineuse de glucose, une diminution de la concentration de NaCl, et une augmentation de la concentration en urée. Mais nous avons retrouvé parfois l'inverse, en sorte qu'on peut dire qu'il n'y a rien d'absolu dans ces modifications.

Cette explication purement physique de la diurèse sucrée se heurte ici encore aux mêmes objections que nous avons déjà faites au sujet de la théorie physique de Cushny.

Lamy, Mayer et Rathery ont montré les modifications qui surviennent dans l'aspect et la texture de la cellule rénale. Celle-ci présente très rapidement, sous l'influence de la polyurie provoquée, des transformations qu'on ne retrouve que dans les reins en grande hypersécrétion.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SERVANT DE BASE AUX THÉORIES DE LA SÉCRÉTION URINAIRE

Toute une série d'expériences diverses ont été effectuées au niveau du rein, dans le but surtout d'éclaircir la question si controversée concernant le rôle respectif des diverses parties constituantes du rein dans la sécrétion de l'urine.

Nous décrirons ici les expériences principales :

1° Étude sur la sécrétion des colorants par le rein ;

2° Étude sur la sécrétion des pigments et des sels ;

3° Expériences de Nussbaum et de Gurwitsch sur le rein de grenouille ; perfusion du rein de grenouille ;

4° Lésions expérimentales des tubes rénaux ;

SÉCRÉTION DES COLORANTS

L'étude de l'élimination des matières colorantes par le rein est ancienne. Chrzonszczewski en 1863 employa le carmin ammoniacal mais c'est surtout Heidenhain qui, en 1874, en se servant de l'indigo-sulfate de soude, inaugura toute la série de recherches effectuées par de multiples auteurs sur l'élimination des matières colorantes par le rein (von Wittich, Nussbaum, Henschen, Pautinski, Grutzner, Marès, Schultze, Kowalevsky, Schmidt, Cuenot, Galeotti, Sobieransky, Ribbert, Achard et Castaigne, Albarran et L. Bernard, Halsey, Arnold, Gurwitsch, Regaud et Policard, Basler, Bianchi, Chassin, Moellendorff, Turchini, etc.) (1).

Rôle du colorant. — Une première question se pose, qu'Heidenhain avait parfaitement comprise : « Y a-t-il similitude ou seulement analo-

(1) Il faut y joindre tous les travaux récents, notamment ceux de Richards et de ses élèves qu'on trouvera au chapitre concernant les théories de la Sécrétion urinaire.

gie plus ou moins grossière entre les matières colorantes et les matériaux de l'urine dans leur façon d'être éliminés par le rein ». Certaines matières colorantes ont par elles-mêmes une action physiologique (Gautrelet et Gravellat) et certaines diminuent l'activité sécrétoire du rein (bleu de méthylène, rouge neutre); d'autres sont sans effet (carmin d'indigo, garance, etc.). Beaucoup sont évidemment sans action nocive sur le rein mais cette absence de nocivité ne suffit pas pour donner à la méthode toute sa valeur. Chaque substance qui s'élimine par le rein semble posséder « son coefficient propre de passage et on ne peut rigoureusement conclure de l'une à l'autre » (Lépine).

Il faudrait enfin faire jouer un rôle au *pH* intérieur cellulaire (Reiss). Stieglitz injectant dans les veines de différents mammifères des solutions de rouge neutre, d'alizarinate de soude, etc., tue les animaux ensuite au bout de quelques minutes. Les glomérules du rein ne montrent pas de coloration tandis que les teintes des tubes contournés, des anses de Henle, et de l'urine sont très nettes. La réaction des cellules sécrétoires du rein dépend largement de la réaction de l'urine. Quand cette dernière est alcaline, les tubes contournés et les anses de Henle sont acides et vice versa. Chez un chien nourri de viande, l'urine est acide, le cortex rénal montre alors une réaction plutôt alcaline. Tout le rein ne fonctionne pas toujours de la même façon. On peut trouver simultanément l'une des parties du rein sécrétant une urine alcaline et l'autre une urine acide : la zone médullaire contient une urine alcaline, les cellules des tubes collecteurs ne présentent pas de coloration. Dans sa partie externe la zone médullaire présente les mêmes réactions que les cellules du cortex, cela tient aux réactions des anses de Henle.

Dans la néphrite mercurielle le cortex rénal est acide, même avec une urine acide (Reiss). Martin Fischer estime que l'augmentation de l'acidité du rein joue un rôle capital dans les lésions des néphrites.

De nombreuses matières colorantes ont été expérimentées, nous citerons les principales :

Les couleurs vitales : bleu de méthylène, rouge neutre, brun Bismark, vert Janus, etc.

Les couleurs non vitales : indigo-carmin, carmin et carminates, fuchsine, rouge Bordeaux, bleu d'aniline soluble dans l'eau, etc.

Sous quelle forme le colorant arrive-t-il au rein ? — Divers colorants existent dans l'organisme à l'état de leuco-dérivés. Ehrlich avait constaté en utilisant le bleu de méthylène que certains organes à oxydation active, tels que le rein, le pancréas, les muscles sont colorés en bleu tandis que les autres sont incolores et que le bleu de ces organes colorés disparaît après la mort. Castaigne reprit ces expériences et admit que la filtration du leuco-dérivé se faisait à travers le glomérule et que le leuco-dérivé est transformé en bleu au niveau des tubuli par une action oxydante des cellules épithéliales. Albarran et Léon Bernard

ne purent déceler la présence d'un dérivé incolore dans le sérum de sujets ayant reçu une injection de bleu de méthylène, mais si on injecte ce sérum à d'autres animaux, l'urine de ces derniers devient bleue.

Le bleu circule donc dans l'organisme à l'état de dérivé incolore, il en serait de même des autres colorants vitaux et même de l'indigo-sulfate de soude.

Justin Besançon et Schulmann sont arrivés à mettre en évidence le bleu en circulation dans le sang et même à le doser (1).

On retrouve au niveau d'autres tissus que le rein, le colorant à l'état non modifié : glandes cutanées des batraciens, cellule de Kupfer du foie, mésentère et épiploon du rat, cobaye, crapaud ; leucocytes.

LIEU D'ÉLIMINATION DU COLORANT AU NIVEAU DU REIN

Cette question a fait l'objet de multiples travaux. Elle a servi de base à un grand nombre de physiologistes pour édifier leurs théories concernant la sécrétion rénale. Elle mérite donc d'être longuement discutée.

EXPÉRIENCES CRUCIALES D'HEIDENHAIN

L'expérience de Heidenhain chez le lapin et le chien est à la base de toutes les études concernant l'étude de l'élimination des colorants par le rein.

Heidenhain, en 1874, fit une première expérience (2). Il injecte dans les veines de l'animal (chien, lapin) une solution saturée à froid de carmin d'indigo (environ 1 o/o). Il sacrifie l'animal par saignée quand l'urine est devenue bleue. Il fixe la couleur par une injection artérielle (veineuse, dit Bouin) de solution concentrée de chlorure de potassium. Ls coupes sont examinées soit dans le baume du Canada, soit dans la glycérine saturée de chlorure de potassium. Il constate que :

a) Les glomérules sont *incolores ;*

b) Les *tubes contournés*, les *branches larges de l'anse de Henle* sont colorés ; ils le sont inégalement et cela proviendrait d'une inégalité d'intensité de fonctionenment (alternance fonctionnelle sécrétoire) ; la lumière des tubes renferme de l'indigo ;

c) Les canaux de Bellini et les branches grêles de l'anse de Henle ne renferment d'indigo que dans leur lumière et non dans les cellules.

Dans un second mémoire, Heidenhain, avec Neisser, complète ses expériences en essayant de supprimer la fonction glomérulaire (nous

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 15 juillet 1922, t. LXXXVII, p. 519 ; *Presse méd.*, 20 juin 1923, n° 49 ; *Arch. mal. reins et org. génito-urin.*, 1er décembre 1923, t. I, fasc. V, p. 586.

(2) *Pfluger's Arch. f. des ges. physiol.*, 1874.

faisons du reste ici toute réserve sur cette prétendue exclusion élective du glomérule) :

1° *Il sectionne la moelle cervicale* chez le lapin, il en résulte un abaissement de la pression sanguine. L'urine cesse dès lors d'être sécrétée, la filtration d'eau par le glomérule d'après Heidenhain n'ayant plus lieu.

Si l'animal est tué au bout de 10 minutes, les cellules tubulaires sont teintées de bleu.

Si l'animal n'est tué qu'au bout d'une heure, les cellules ne sont pas colorées, et le pigment se trouve en masse dans les tubes contournés et la partie large de l'anse de Henle. Aucune urine n'était excrétée dans aucun cas et la capsule n'était pas colorée.

2° La *ligature de l'uretère* finit par empêcher la filtration glomérulaire, et pourtant la couleur s'élimine par les tubes contournés.

3° Si on applique sur un segment du rein au niveau du cortex *un caustique* (nitrate d'argent), le segment situé au-dessous de la zone altérée montre la même apparence que dans la première expérience ; l'indigo est précipité en masse dans les tubes contournés, alors que dans le reste de l'organe il a été balayé par la sécrétion du glomérule. Cushny admet que le caustique a supprimé l'action de la capsule, comme plus haut la section médullaire.

Heidenhain s'appuie sur ces constatations pour considérer (1874) que l'indigotate est sécrété par l'épithélium tubulaire.

Nussbaum (1) se rallie à la théorie d'Heidenhain, à la suite des expériences pratiquées chez la grenouille et qui seront analysées plus loin. Après *ligature de l'artère rénale* (suppression du glomérule) le sulfo-indigotate de soude est retrouvé dans les cellules des tubes contournés bien qu'il ne se produise aucune élimination aqueuse. Gurwitsch en *liant la veine porte* ne constate plus aucune élimination de colorant (suppression des tubes contournés).

Dreser (1881) (fuchsine acide chez la grenouille), Schultze (1887), Kuhn (1890), Galeotti (1894) (bleu de méthylène), Hober (1905), Basler (1906), Brugnatelli (1907), Schafer (1908), Gargar, Bouillut, Bianchi, Aschoff, Turchini (1919) (2), se rallient à l'opinion de Heidenhain. Policard admet qu'on n'a aucune preuve de l'élimination des matières colorantes par le glomérule, « tout au plus pourrait-on dire que pour le carmin, la matière colorante est éliminée pour une faible quantité par le glomérule, tandis qu'elle l'est pour une plus grande part par les tubes contournés ».

Turchini conclut que le tube contourné, la partie large de l'anse de Henle et le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel, éliminent seuls le colorant, le glomérule ne joue aucun rôle à ce point de vue.

Edwards et Condorelli chez les animaux aglomérulés montrent la sécrétion du colorant par le premier segment des tubes.

(1) *Pfluger's Arch. f. des ges. physiol.*, 1878.
(2) *Thèse Paris*, 1919.

Critiques se rapportant aux expériences d'Heidenhain. — Tous les auteurs n'acceptent pas les conclusions d'Heidenhain. Henschen et Pautinski ont été des premiers à les repousser.

Cushny s'est élevé également contre l'hypothèse d'Heidenhain, et il admet que le glomérule filtre les colorants.

L'argumentation d'Heidenhain acceptant la sécrétion du colorant par les seuls tubules s'appuie sur les quatre points suivants, critiqués par Cushny :

1° Les glomérules étant incolores, le colorant n'y pu les traverser. — a) *L'absence de coloration capsulaire n'a pas de valeur.* — Le colorant peut traverser la capsule sans qu'on puisse le déceler ; soit parce qu'il est fortement dilué, soit parce qu'il se trouve à l'état réduit et incolore ; les cellules hépatiques par exemple sont incolores bien que l'indigotate se retrouve dans les capillaires biliaires, Kabrhel montre que les cellules rénales elles-mêmes sont souvent incolores bien que l'urine soit bleue.

Kabrhel (1) en 1886, chez la grenouille, observe l'indigo en grande quantité dans les espaces lymphatiques et dans la lumière, mais ne le retrouve jamais à l'intérieur des cellules quoique la membrane basale soit colorée.

Sobieransky (2) estime que l'indigotate est réellement éliminé par la capsule sous forme de solution très diluée, concentré dans les tubules par résorption d'eau jusqu'à ce qu'il soit finalement précipité en masse dans la lumière. La coloration de l'épithélium s'explique non par le passage de l'indigotate à travers l'épithélium pour aboutir à la lumière tubulaire, mais par de petites quantités de particules colorées résorbées par les tubules (venant de la lumière).

Castaigne admet également que le bleu traverse le glomérule à l'état de leucodérivé, est régénéré ensuite grâce à l'oxydation des cellules épithéliales et est en partie résorbé par elles.

b) *La capsule peut être colorée.* — Heidenhain et Pautinski (1880) constatent parfois une coloration de la capsule ; mais ils estiment que ces faits s'expliquent par l'injection d'une très grande quantité de colorant.

Henschen (3) (1879) et Sobieransky (4) (1895), répétant exactement les expériences d'Heidenhain avec section de la moelle, trouvent les capsules glomérulaires colorées et observent des masss d'indigo précipitées dans la lumière capsulaire ; il suffit de sacrifier les animaux 1 à 2 minutes après l'injection ; si l'animal est sacrifié plus tardivement,

(1) *Wiener med. Jahrb.*, 1886.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1895, t. XXXV, p. 144.
(3) *Akademisch abhandlung. for medicinska graden Stockholm*, 1879 ; *Abstract. in Hofmann Schwalbe's Jahresber u. d. Fortsch. des anat. u. phys.*, 1880.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1895.

le colorant disparaît de la capsule et les cellules tubulaires qui étaient primitivement incolores, se teintent comme dans l'expérience d'Heidenhain.

Grutzner (1) (1881) confirme les expériences d'Henschen, mais admet qu'il s'agit là de faits pathologiques relevant de troubles circulatoires causés par une injection extrêmement rapide sous une très forte pression.

On pourrait d'autre part constater le colorant dans l'espace capsulaire par suite d'un reflux de l'urine ; Turchini en fait cette remarque chez le têtard.

En utilisant d'autres colorants que le sulfo-indigotate de soude, on peut constater une coloration capsulaire.

Dans de récentes expériences Haymann et Isaac Starr (2) après Nelson obtinrent la coloration des glomérules par le vert B de Janus. On injecte dans les vaisseaux du vert B de Janus, et on fait ensuite une injection d'une solution de molybdate d'ammonium ; les glomérules sont colorés en bleu et les tubes en rouge-brun.

Chrzonsczewski (3) (1864) et Wittich (4) (1875) chez des lapins injectés avec du carmin constatent une teinte rouge diffuse de la capsule (glomérule et lumière) ; une coloration intense de la lumière des tubes contournés et de tout le segment interne de leur épithélium ; le *segment externe des cellules restant incolore*. Ils concluent que le carmin est excrété par la capsule et non par les tubes.

Schmidt (5) en 1891, Ribbert (6) en 1894, Sobieransky (7) en 1895, Basler en 1906 confirmaient les données précédentes tout en ne retrouvant pas toujours les grains de carmin exclusivement cantonnés au segment interne des cellules des tubes contournés.

Le carmin colore plus facilement que l'indigo, n'est pas réduit par les tissus tandis que l'indigo est facilement réduit et décoloré. Von Wittich admet ainsi que Nussbaum que, contrairement à l'indigo-sulfate, le carmin est filtré par le glomérule et précipité ensuite au contact de la zone apicale de l'épithélium des tubules ; les colorants ne suivent pas tous le même chemin. Schmidt s'est élevé contre les conclusions de Von Wittich, le carmin ne serait pas pour lui éliminé par le glomérule.

Basler (8) constate que l'urine peut renfermer le colorant avant qu'aucune coloration puisse être constatée dans les tubules, quoique à ce moment le glomérule soit coloré ; il en infère que le carmin est excrété en partie par la capsule, mais qu'une autre partie est excrétée par les tubules (Basler et Suzuki) (9).

(1) *Pfluger's arch. f. d. ges. Phys.*, 1891.
(2) *J. of exp. med.*, novembre 1925.
(3) *Virchow's arch.*, 1864.
(4) *Arch. f. mikr. anat.*, 1875.
(5) *Pfluger's arch. f. des ges. Physiol.*, 1891.
(6) *Zentralblatt f. all. path. u. path. anat.*, 1894.
(7) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1895.
(8) *Pfluger's arch. f. d. ges. Physiol.*, 1906.
(9) *Zur morphol. des Merensokichm.*, Iena, 1912.

Cushny conclut de tous ces faits que le glomérule excrète *l'indigo* sous *forme incolore*.

2° L'indigo est sécrété malgré l'exclusion du glomérule. *Celui-ci ne joue donc pas un rôle dans la sécrétion des colorants.*

Heidenhain en sectionnant la moelle estime qu'il abaisse la pression sanguine à un point tel que l'urine n'est pas sécrétée et que par conséquent le glomérule ne fonctionne pas.

La section de la moelle pour Heidenhain ne trouble qu'en partie la diurèse, elle ne l'empêche pas du reste ; Sauer admet également que le processus sécrétoire n'est pas aboli, par la section de la moelle ; on n'interviendrait ainsi que sur le *flot liquidien*.

Cushny objecte que l'absence d'urine dans la vessie n'exclut pas l'absence de toute activité glomérulaire, car il est fort possible que tout le liquide filtré par le glomérule soit résorbé en entier dans les tubules dans les conditions expérimentales où s'est placé Heidenhain.

3° Les cellules des tubes contournés et de la branche descendante de Henle étant teintées par le colorant, on en doit déduire qu'elles excrètent ce colorant. — *a*) *La teinte des cellules est un phénomène* post mortem. — Heidenhain constatait parfois une teinte diffuse des cellules avec coloration plus marquée du noyau ; or, il s'agirait là de phénomènes *post mortem* (Schlecht, 1907) (1).

Le colorant existant dans les lumières des tubules diffuse, pour certains auteurs, après la mort dans les cellules ; Heidenhain estimait s'être mis à l'abri de cette objection en lavant le rein avec de l'alcool ; mais il ne fait pas ainsi disparaître tout le colorant de l'intérieur des lumières tubulaires.

Schafer (2), en 1908, n'a jamais pu obtenir la teinte de l'épithélium sans qu'il existe des granules dans la lumière ; il ne peut donc confirmer le premier stade décrit par Heidenhain dans ses expériences. Jacoby et Sobieransky obtiennent en perfusant un rein enlevé de l'organisme chez le chien des résultats analogues à ceux d'Heidenhain ; or il s'agirait là d'un organe *mort* (l'objection n'est peut-être pas ici irréfutable).

Les cellules des tubules contournés des mammifères sont colorées en bleu, tandis que celles des amphibiens, des reptiles et des poissons ne le sont pas ; cette différence proviendrait, d'après Nussbaum, de ce que l'oxydation du leuco-dérivé se produirait plus facilement chez les mammifères, ou même que chez les mammifères, les cellules s'altèrent plus vite *post mortem*, ce qui explique leur coloration ; la transformation du leuco-dérivé en produit coloré étant un phénomène d'altération cellulaire.

(1) *Ziegler's Beitrage z. path. anat.*, 1907.
(2) *Am. Journ. of physiol.*, 1908.

b) *L'aspect des cellules n'a rien de caractéristique.* — Heidenhain considérait comme caractéristique de la coloration *intra vitam* l'existence de granules colorées intracellulaires tranchant sur le reste incolore du protoplasma.

Cet aspect noté par Arnold avec le sulfo-indigotate, et par d'autres avec le carmin, et qui est dû à la coloration des granulations protoplasmiques par le colorant (et non à des dépôts de granulations du colorant lui-même) n'est pas caractéristique de l'action sécrétoire de la cellule ; il n'y a pas de parallélisme entre cet aspect et l'état de la sécrétion du colorant. Cet aspect ne se retrouve pas encore, alors que le colorant existe déjà dans les tubes collecteurs ; il est à son maximum entre 12 et 24 heures alors que l'élimination du colorant dans les urines est à son maximum au bout d'une heure (Aschoff) (1) ; enfin il persiste pendant des jours et des semaines alors que le carmin a disparu de l'urine.

L'aspect « en granulations » tient simplement à une absorption secondaire du carmin par les cellules tubulaires ; il s'agit là non d'un phénomène sécrétoire, mais d'un aspect tenant à la structure même de la cellule rénale ; si secondairement les cellules des tubes se laissent envahir par le colorant, cela proviendrait peut-être de ce fait que le carmin très rapidement provoque des lésions en traversant le rein (Suzuki). Nous reviendrons plus loin sur le mode de sécrétion des colorants dans les tubules.

Nous citerons en faveur du siège tubulaire de la sécrétion une expérience de Ribbert (1894) qui, injectant un mélange de carmin, d'indigotate et d'urate les trouva tous trois dans la lumière des tubes contournés ; l'un d'eux prédominait dans un tube et l'autre dans l'autre. Quand on injectait le carmin avec de l'albumine de l'œuf ou de l'hémoglobine, le carmin apparaissait dans les tubules et les protéines dans la capsule. Cushny considère cette expérience comme sans valeur démonstrative, elle indique simplement que le carmin est plus rapidement éliminé que les protéines.

c) *Si les cellules des tubes contournés sont colorés cela provient simplement d'une réabsorption du colorant excrété par le glomérule et réabsorbé par le tubule.* Le colorant se rencontrerait surtout dans le tiers extérieur de la cellule (Sobieransky, Ribbert). C'est une des objections principales des partisans de la théorie de Ludwig et Cushny. Les auteurs, utilisant la technique de Richards, étudient la coloration différente des segments du tube contourné à partir du glomérule et estiment prouver ainsi la résorption du colorant par les tubules. Ils utilisent également l'immersion de reins dans des substances colorantes mais la technique est ici très critiquable.

Gérard et Cordier ne donnent pas à tout le tube contourné la même valeur dans l'acte de résorption des colorants ; le segment proche du

(1) *Centralblatt f. allgem. path.*, 1912.

glomérule est le plus actif ; de plus ces cellules ont un pouvoir de réabsorption sélective ; dans un mélange de carmin et de tellure, le carmin est réabsorbé d'abord dans la première portion, la deuxième retient le tellure dans la partie moyenne.

d) Truc utilisant des substances *fluorescentes* (acridine) et la lumière de Wood, ne constate pas de produits dans le glomérule, il en trouve dans les tubes contournés et les tubes droits, ce qui serait en faveur de la théorie de Heidenhain.

En étudiant l'élimination rénale des sels de plomb et de fer, il trouve que ces sels sont éliminés par les tubes contournés. S'il est possible de déceler des métaux dans les capillaires glomérulaires, comme dans ceux du système capillaire intertubulaire, on ne les retrouve jamais dans la séreuse glomérulaire. Au premier temps de l'élimination, ils occupent dans les cellules des tubes contournés une situation basale, au dernier temps une situation apicale. Ils filtrent enfin après dialyse dans la lumière des tubes, au bout d'un temps plus ou moins long suivant l'activité sécrétoire de la cellule rénale. L'élimination rénale de ces métaux comme celle des produits fluorescents, met en évidence le fonctionnement du rein par plages lors de la sécrétion.

Ghiron (1913) (1) aurait réussi à observer sous le microscope un rein vivant de souris pendant l'injection même des colorants. Il constate que le colorant pénètre d'abord dans la lumière du tube, puis entre dans la cellule et finalement disparaît lentement de la lumière à la base de la cellule. Après section de la moelle cervicale, le colorant n'est pas perçu dans la lumière, mais s'il est injecté avec de l'urée, le tubule présente les mêmes variétés de nuance que celles décrites plus haut. Cette expérience pour Ghiron montrerait que les colorants sont sécrétés par les glomérules puis réabsorbés dans les tubules. Cushny, qui cite le travail de Ghiron, reconnaît qu'une pareille expérience se heurte à de telles difficultés de technique qu'elle exigerait un contrôle sévère pour avoir une réelle valeur.

Turchini fait remarquer que cette théorie de la réabsorption va à l'encontre des constatations histologiques ; le *colorant se fixe d'abord dans les espaces intertubulaires, il colore ensuite la membrane propre puis la zone basale de la cellule et ce n'est qu'à la fin qu'il aborde la bordure en brosse.*

4° Le colorant apparaît sous forme de grosses masses a l'intérieur des tubes lorsqu'il y a un temps suffisant pour que l'excrétion soit complète. — Ces masses sont beaucoup plus compactes dans les segments des tubes collecteurs que dans les tubes contournés.

Heidenhain explique l'existence de ces masses par la sécrétion des sels par les tubes contournés ; ceux-ci rendent les indigotates moins solubles.

(1) *Pfluger's arch. f. des ges. Physiol.*, 1913.

Cushny objecte que les sels sécrétés par l'urine ne précipitent pas les indigotates et que si les masses s'accroissent dans les tubes cela provient de la résorption progressive de l'eau filtrée par les glomérules et résorbée par les tubules.

Cushny conclut que les *expériences d'Heidenhain ne sont nullement démonstratives et n'apportent pas d'argument définitif en faveur de la sécrétion des colorants par les tubules.* On peut les expliquer par une sécrétion capsulaire à l'état dilué ou incolore ; les colorants se concentrent ensuite dans la lumière des tubes. Il admet cependant que le colorant pénètre ultérieurement dans les cellules des tubes contournés et de la branche descendante de Henle, mais il s'agit là d'un phénomène qui n'a pas de rapport avec l'excrétion des colorants par l'urine. C'est un phénomène secondaire ; ce colorant introduit dans la cellule va-t-il ensuite revenir dans l'urine ou pénétrer dans la circulation sanguine ou lymphatique ? Il laisse le point en suspens.

Les substances colorantes semblent ne colorer la cellule rénale de façon diffuse même en cas de « colorants vitaux », que lorsque sa vitalité est amoindrie ; Galeotti insiste sur ce fait que seuls prennent la couleur, les grains de sécrétion et toutes les formations qui ne prennent pas une part active aux fonctions de la cellule, le noyau et le protoplasma, ne se coloreraient pas.

Overton (1) établit un rapport entre la solubilité d'un corps dans les lipoïdes et son pouvoir de pénétration dans les cellules vivantes, c'est ainsi que, puisque toutes les couleurs basiques d'aniline (violet de gentiane, bleu de toluidine, bleu de méthylène, thionine, rouge neutre, safranine) sont solubles dans les lipoïdes, il en serait tout autrement des colorants sulfacides (fuchsine acide, carmin d'indigo). Gurwitsch a repris cette théorie en ce qui concerne la sécrétion rénale et montré que les cellules des tubuli font exception à la règle d'Overton ; elles se laissent pénétrer par un certain nombre de substances qui ne pénètrent pas dans les autres cellules vivantes (par exemple l'indigosulfate de soude).

Gurwitsch (2) décrivit dans les cellules l'existence de vacuoles destinées à collecter ou à condenser les colorants et à les porter à travers la cellule, de la lymphe vers la lumière ; il distingue les vacuoles réservées au transport des colorants solubles dans les lipoïdes, les vacuoles réservées au transport des insolubles, et enfin les vacuoles destinées au transport de l'acide urique. Höber et Konigsberg estiment que la même vacuole peut renfermer deux espèces de colorants.

Höber et Kempner admettent que les colorants insolubles dans les lipoïdes sont excrétés principalement par le deuxième segment des tubules de la grenouille tandis que ceux qui sont solubles dans les lipoïdes pénètrent toutes les cellules des tubules indifféremment.

(1) *Jahrb. f. Wiss. Bot.*, 1900.
(2) *Arch. f. d. ges. Phys.*, 1902, t. CXL.

Suzuki pense que certains segments seulement des tubes contournés sont doués du pouvoir d'excréter les colorants (comme du reste de tout pouvoir sécrétoire).

La théorie de Gurwitsch a été vivement combattue ; Regaud et Policard, Höber et Konigsberg ont montré toutes les lacunes de cette hypothèse de « la solubilité élective ».

Mœllendorf (1) admet que les colorants acides vitaux se précipitent dans les cellules sous forme de granulations néoformées ; ils ne colorent pas les vraies granulations cellulaires.

Les colorants basiques se déposent, au contraire, sur des granulations préexistant le plus souvent.

Certains colorants basiques colorent les granulations cellulaires. Cela tiendrait pour Mœllendorff à un mécanisme complexe.

La masse cytoplasmique intergranulaire est plus ou moins riche en lipoïde ; l'intensité de la coloration granulaire est déterminée par le rapport entre l'affinité lipoïdique et la force de précipitation de chaque couleur basique ; des couleurs peu solubles dans les lipoïdes mais ayant une grande force de pénétration seraient de bons colorants granulaires ; des couleurs très solubles dans les lipoïdes avec faible force de précipitation sont surtout des colorants diffus.

On peut conclure que les colorants ne se localisent pas identiquement à l'intérieur de la cellule rénale ; l'indigosulfate de soude se rencontre sous forme de cristaux en oursin ; le bleu de méthylène et le rouge neutre qui ont été les plus étudiés se condensent plus particulièrement sur certaines granulations de la cellule rénale. Doit-on admettre avec Mœllendorff l'existence de précipitation du colorant acide, Turchini ne saurait l'affirmer ; par contre, il reconnaît comme certaine la coloration par les colorants basiques de granules préexistants.

Ces granules appartiennent-ils au chondriome ; la mitochondrie élimine-t-elle la couleur ou n'est-elle que passivement colorée au cours du passage des matières colorantes ? Ces questions encore discutées n'ont pas encore reçu de solution définitive.

Turchini a étudié la répartition du bleu de méthylène dans la cellule au cours de la sécrétion. Pour fixer le bleu de méthylène dans le rein, il utilise les mélanges suivants :

a) Reins des batraciens :

Acide picrique : sol. aq. saturée	60 gr.
Formol : sol. aq. comm.	20 »
Molybdate d'ammoniaque : sol. aq. saturée.	20 »

b) Vertébrés à sang chaud :

Acide picrique : sol. aq. saturée	200 gr.
Acide osmique : sol. aqueuse 2 o/o.	25 »

(1) *Anat. Hefte*, 1915 ; *Arch. f. mikr. Anat.*, 1918.

Pour le rouge neutre il emploie le bichromate de potasse-acide osmique (mélange d'Altmann).

Pour le carmin d'indigo, le mélange : alcool absolu, carbonate de chaux (Schoppe).

Le bleu de méthylène existe dans les espaces intertubulaires, puis il colore la membrane propre, il s'insinue ensuite dans les espaces intercellulaires, puis colore les bâtonnets de Heidenhain et les granulations. Gargar a fait des constatations analogues avec le même colorant.

L'élimination à travers la brosse se fait non par effraction mais par dialyse ; Turchini décrit ainsi tout le stade : « Les chondriocontes puisent dans le milieu intérieur les substances à élaborer ; leur extrémité apicale s'égrène en mitochondries ; certaines mitochondries se transforment en grains de sécrétion. Les produits élaborés à l'intérieur de ces grains arrivent sans doute à un état chimique qui les rend solubles dans le cytoplasme sous-cuticulaire : ils peuvent alors traverser, comme les colorants, la membrane cellulaire par dialyse. »

Les recherches de Turchini trouvent un appui dans la constatation faite par Sheehan que 40 secondes après l'injection intraveineuse on trouve les colorants dans les capillaires intratubulaires et que ce n'est que secondairement que les tubes seraient colorés. Bensley et Brooks Steen (1) ont pu suivre *in vivo* l'élimination du colorant par les cellules du segment à brosse. Les travaux de Feyel sur la sécrétion de l'urée et des chlorures confirment, comme nous le verrons plus loin, les recherches de Turchini sur les colorants.

Marcel Abel (2) a critiqué les résultats de Turchini ; il n'admet pas que les colorants vitaux colorent les mitochondries ; Turchini par sa méthode fixe d'abord les mitochondries et ce n'est que secondairement que le colorant colorerait la mitochondrie.

Verne admet la sécrétion du bleu de méthylène par les tubes contournés chez les poissons lophobranches.

Certains auteurs pensent que les glomérules de Malpighi fabriquent un produit de réaction acide et constituent la voie d'excrétion du carmin. Les cellules tubulaires seraient à réaction alcaline et élimineraient l'indigo. Ce mode de réaction des différents segments du tube urinifère est contredit par de récents travaux.

Ellinger et Hirt notent que lorsque le rein élimine de la fluorescéine, la couleur de fluorescence de l'urine varie dans les différents segments des tubes :

Verte dans l'urine capsulaire (pH 7).
Jaunâtre dans le segment à brosse (pH 6).
Jaune franc dans le segment à bâtonnets (pH 5).

(1) *Amer. Journ. Anat.*, 1928, p. 41.
(2) *Soc. Biol.*, 27 mars 1925, p. 870.

LE COLORANT EST-IL SIMPLEMENT ÉLIMINÉ
À LA FAÇON D'UN LIQUIDE FILTRÉ OU EST-IL SÉCRÉTÉ PAR LE REIN ?

Oliver et Shevky font jouer un rôle important à la taille des grains colloïdaux du colorant ; les petits étant éliminés par le glomérule, les moyens par le tube, les gros n'étant pas éliminés. Waldelyer met en avant la nature basique ou acide du colorant, Tzan Jing Liang pense que seuls les colorants solubles dans les lipoïdes sont sécrétés par les tubes urinifères ; les substances peu solubles ou insolubles dans les lipoïdes peuvent être éliminées mais pas concentrées.

Marshall (1) a montré que la quantité de *phénolphtaléine* éliminée dans l'urine peut être en excès par rapport à la quantité amenée au rein par le sang au même moment. Il en conclut que le colorant est sécrété réellement par les tubuli (qui l'auraient préalablement emmagasiné au moment du passage du filtrat glomérulaire). Starling et Verney admettent que le rein accumule dans les cellules tubulaires le colorant, ils pensent que ce dernier pénètre dans la cellule non par son pôle regardant la lumière mais par sa base, venant des capillaires intertubulaires. Ce mécanisme est, du reste, celui admis par Lamy, A. Mayer et F. Rathery pour la sécrétion tubulaire en général.

Parat et Painlevé, Nassonoff pensent que l'appareil de Golgi joue un rôle dans le processus de sécrétion des colorants. Suzucki avait constaté que les granulations de colorant acide introduit *in vivo* se fixaient en des points différents de la cellule rénale suivant les animaux. Nassonoff pense que le fait s'explique grâce aux sièges différents de l'appareil de Golgi ; le colorant pénétrerait à l'intérieur de l'appareil dans un premier stade (sécrétion fixe) pour se répandre ensuite dans le protoplasma (sécrétion libre).

Gérard et Cordier (2), Lambert (3) ont insisté sur la propriété qu'auraient les cellules des tubes à brosse de fixer les colorants qui, sécrétés par le glomérule, seraient résorbés par les tubes contournés. L'athrocytose serait la réaction cytoplasmique qui suit l'absorption de colloïdes électro-négatifs et aboutit à leur floculation granulée. Les cellules des segments à brosse seraient ainsi capables de fixer par athrocytose non seulement des colorants, mais la mélanine d'encre de seiche ou des microcristaux de cinabre ; ils seraient arthrophagocytes mais seulement par leur surface apicale pour les grosses particules. Tout le long du segment à brosse, les cellules présentent une perméabilité apicale qui croît régulièrement de l'extrémité voisine du glomérule (proximale) à la distale.

(1) *John Hopkins Hosp. Bull.*, 1923, vol. XXXIV, p. 1.

(2) *Bull. Acad. R. Belg. Cl. de Sc.*, 1934, t. XIV, p. 20; *Arch. Biol.*, 1922, p. 43; *Arch. int. Méd. Exp.*, 1933, p. 8; *Biol. Reviews*, 1934, p. 9; *Zeitschrift f. Zellf. u. mikr. Anal.*, 1934, p. 21.

(3) *Arch. biol.*, 1936, p. 47.

CONCLUSIONS

Cette question de l'élimination des colorants a été reprise à la faveur des techniques de Richards et de ses élèves portant sur le micropipettage du glomérule et du tubule. Elle a donné aux expérimentateurs des arguments en faveur de leur théorie de la sécrétion rénale. Il est curieux de constater que ces arguments ont été utilisés par les promoteurs d'hypothèses très différentes.

Il est du reste bien difficile d'admettre qu'il y a identité absolue entre la sécrétion des colorants et celle de l'urine ; chez des animaux à structure rénale très dissemblable, la sécrétion de ces colorants ne peut se faire de façon identique. De plus, comme le fait remarquer Feyel, on a surtout étudié les colorants acides du type trypan bleu ; or il n'est nullement prouvé que les constituants normaux de l'urine soient éliminés suivant le même mécanisme que les colorants acides colloïdaux comme le trypan bleu. Le lecteur trouvera à l'exposition et à la critique des théories de la sécrétion rénale, les arguments tirés par les expérimentateurs du mode d'excrétion des colorants. Il verra que les auteurs sont du reste loin d'être d'accord, l'un acceptant comme démontrée la sécrétion d'un colorant déterminé par le glomérule, l'autre par le tubule. Afin d'éviter des redites, nous n'exposerons pas dans ce chapitre tous ces travaux ; nous retiendrons simplement les conclusions de Richards un des partisans convaincus de la théorie filtration glomérulaire-réabsorption tubulaire, que si pour la majorité des colorants qu'il a étudiés il faut admettre une filtration glomérulaire avec réabsorption tubulaire, il en est d'autres dont l'élimination ne peut pas s'expliquer par la théorie filtration-réabsorption et chez lesquels il faut faire intervenir une sécrétion tubulaire.

Nous estimons, quant à nous, que ces données n'ont très probablement pas la valeur décisive que veulent leur donner beaucoup de physiologistes.

Est-il vraiment logique de conclure que la sécrétion d'un colorant, c'est-à-dire d'une substance qui normalement ne rentre pas dans les corps que le rein a à éliminer, permette d'établir les bases de la sécrétion de l'urine normale.

Et puis dans ces expériences très délicates, bien des causes d'erreur interviennent qu'on passe trop aisément sous silence et auxquelles on attache trop peu de valeur, obnubilé que l'on est peut-être par l'élégance de cette technique. On s'explique ainsi des résultats très différents et souvent contradictoires obtenus par des physiologistes également compétents opérant avec la même technique.

Enfin les expériences effectuées sur la grenouille et sur des animaux dont la structure rénale est assez différente, nous donnent-elles le droit d'identifier les constatations faites avec le mode de sécrétion du rein humain.

SÉCRÉTION DES PIGMENTS

Hémoglobine. — L'excrétion de l'hémoglobine a été étudiée par Posner, Adami, Ribbert. Adami injecte de l'hémoglobine dans les veines d'un chien, enlève l'un des reins puis injecte du nitrate de soude et, lorsque la diurèse s'établit supprime le deuxième rein. Adami conclut que l'hémoglobine est sécrétée par la capsule et que le nitrate cause la diurèse par une action sur la capsule.

Khanolken injecte de l'hémoglobine dans les reins du chien et retrouve cette hémoglobine au niveau de la capsule glomérulaire ; il montre que tous les glomérules n'en renferment pas et aboutit à la conclusion que tous les glomérules du rein ne fonctionnent pas nécessairement en même temps.

Ribbert injecte du sang laqué dans la veine de l'oreille d'un lapin ; il enlève le rein 5 minutes après ; il ne note d'hémoglobine que dans la capsule ; s'il attend 10 minutes pour prendre le rein, l'hémoglobine se retrouve dans la capsule et dans les tubules.

Miller, par contre, retrouve l'hémoglobine à l'intérieur des cellules des tubes contournés et de l'anse de Henle. Suzucki pense que lorsque les cellules tubulaires renferment de l'hémoglobine, il s'agit de lésions dues à de fortes doses employées.

Adami admet que l'hémoglobine est excrétée dans l'urine à une concentration plus élevée qu'elle ne l'est dans le sang ; il conclut qu'elle est concentrée dans la capsule. Suzucki, Baehr, Ribbert, Cushny pensent, au contraire, que cette concentration résulte de la réabsorption liquidienne tubulaire.

Camus distingue au point de vue de l'excrétion, l'hémoglobine musculaire et l'hémoglobine des hématies.

SÉCRÉTION DES SELS

Ferrocyanure de K. — Grâce à une réaction colorée facile à obtenir, Biberfeld (1) et Basler (2) ont cherché à localiser l'excrétion de ce sel. Ils injectent du ferrocyanure (6 o/o-30 cm³) dans les veines et lorsque le sel apparaît dans l'urine, ils injectent du chlorure ferrique dans l'artère rénale gauche ; ils examinent le rein au microscope. Biberfeld trouve du bleu de Prusse dans les cellules contournées et dans la lumière des tubes, il n'en trouve pas trace dans l'espace capsulaire ; les glomérules sont à peu près tous incolores, quelques-uns cependant pré-

(1) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1904.
(2) *Id.*, 1906.

sentent des stries bleuâtres dans la paroi de la capsule de Bowmann. Cushny estime que l'examen des figures de Basler indique au contraire que le bleu n'existe que dans les espaces interstitiels.

Acide urique. — Le mode d'excrétion de l'acide urique est certainement plus intéressant, car il s'agit là d'une substance normalement excrétée par l'organisme.

Chez l'escargot (*Helix pomatia*) les anciens auteurs décrivent des concrétions d'acide urique et d'urates et de guanine dans les cellules, ainsi que dans l'épithélium des tubes contournés des oiseaux. Bial (1) en 1890, montra que les sécrétions trouvées dans le rein d'*Helix pomatia* sont en réalité formées de guanine ; il ne trouve aucune trace de granules d'urates dans les cellules des reins d'oiseaux ou de lézards, bien qu'on en note dans les lumières tubulaires ; si on administre de l'urate aux oiseaux en grande quantité, on ne peut en retrouver dans les cellules. Même absence de granulations après ligature de l'uretère.

Heidenhain injecta des quantités massives d'urates dans l'aorte tout proche l'origine des artères rénales ; il observa une accumulation de ces sels dans les tubes, mais rien dans les cellules. Même résultat négatif de Gurwitsch chez les grenouilles (même après traitement à l'alcool).

Nussbaum (2), dans les embryons de poisson retrouve l'urate sous la forme solide dans les canaux de Wolf avant le développement des glomérules ; après le développement de ceux-ci, l'urine devient fluide et les masses d'urates disparaissent.

Regaud et Policard (3) chez la lamproie et les serpents notent dans les diverticules des tubules un épithélium ressemblant à celui des tubes contournés des mammifères ; ils ont montré, ainsi que Tribondeau (4), que les grains décelables dans les cellules peuvent peut-être jouer un rôle dans l'excrétion de l'acide urique, mais ne sont certainement pas composés d'acide urique ni d'urates purs. Ces grains peuvent servir de supports albuminoïdiques à l'acide urique.

Du reste il faut noter que, le rein de l'oiseau, qui excrète de grandes quantités d'acide urique, est plus pauvre en grains que celui des mammifères qui en éliminent peu.

Policard fait remarquer que ces grains se retrouvent chez les reptiles, les batraciens et les poissons. Or seule l'urine des reptiles serait très riche en acide urique. On pourrait dès lors conclure :

Ou bien que les grains de ségrégation n'ont aucun rapport avec l'excrétion urique ;

Ou bien que ces grains ont des significations chimiques différentes chez les divers animaux ;

(1) *Id.*, 1890.
(2) *Arch. f. mik. Anat.*, 1886 ; *Anat. Anzeiger*, 1866.
(3) *C. R. Soc. Biol.*, 1902-1903 ; *Tube urinaire des mammifères*, Policard, 1908.
(4) *Soc. Biol.*, 1903.

Ou bien que « si ces grains ont un rapport avec l'excrétion de l'acide urique, il est nécessaire d'admettre qu'à leur niveau, il ne se fait chez les reptiles qu'une partie de l'élaboration des corps puriques ; chez les batraciens et les poissons, cette élaboration va plus loin, jusqu'à la transformation complète de l'acide urique en urée peut-être ».

Spiegelberg en 1898, Ebstein (1) et Nicolaier, Minkowski (2), Sauer (3) et Eckert, étudièrent l'aspect physiologique du rein après l'emploi de doses massives d'acide urique. Minkowski fait ingérer à des chiens de l'adénine, les autres expérimentateurs injectent de l'acide urique dissous dans la pipérazine (voie sous-cutanée ou intraveineuse). La capsule et les glomérules ne renferment pas d'acide urique ; par contre, on constate des urates dans les tubes. Eckert (4) note des granules d'urates dans les tubes du lapin 5 minutes après l'injection intraveineuse d'urates.

Sauer observe de petites granules dans les cellules des tubes contournés, la bordure en brosse est parfois présente, parfois dilacérée ; parfois la lumière est remplie de cellules détachées et de masses d'urates ; Sauer pense que cela peut être dû à un blocage des tubes, par accumulation d'urates dans la lumière des segments inférieurs des tubes rénaux. On trouve à la surface de l'épithélium des tubes contournés un mélange de fines et de grosses granulations étroitement agglomérées ; dans l'anse de Henle des granulations plus grosses apparaissent parmi d'autres plus fines et dans les tubes collecteurs il existe de très grosses masses sphériques d'urates.

Anten (5), injecte le chlorure d'argent ammoniacal dans l'artère d'animaux vivants et il retrouve des granulations d'urate d'argent dans les tubes contournés et la branche large de Henle. Il n'en observe ni dans les glomérules ni dans les tubes collecteurs ni dans la partie grêle de l'anse de Henle.

Tribondeau (6), chez les serpents, ne retrouve pas de grains d'urate d'ammoniaque dans les tubes contournés, il n'en constate que dans les canaux collecteurs, les canaux intermédiaires et les canaux d'union, mais Courmont et André font remarquer que Tribondeau n'indique pas comment il a caractérisé la nature urique des grains ; il aurait constaté des grains nombreux dans les tubes contournés de la tortue, mais ces grains ne seraient pas composés d'acide urique. Todaro fait des recherches chez les salpes dont l'urine est surtout composée d'acide urique, il signale dans les tubes sécréteurs des « globules à mucus renfermant des granulations brun-rouge » dont il n'a pas caractérisé la nature chimique.

(1) *Virchow Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, 1896.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1898.
(3) *Arch. f. Mikr. anat.*, 1899.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913.
(5) *Arch. int. Pharmacodip.*, 1901.
(6) *Soc. Biol.*, février 1902.

Courmont et André (1) traitent les coupes du rein avec le nitrate d'argent, l'acide urique est transformé en urate d'argent ; on révèle ensuite l'image sur les coupes à la façon d'une épreuve photographique. Ces auteurs trouvent de petites granules (fig. 28) dans l'intérieur des cellules des tubes des mammifères ; l'acide urique est fixé aux granules très fins du protoplasma ; chez les vertébrés non mammifères ces granules sont contenus dans des vacuoles. Les auteurs retrouvent ces productions dans les cellules du tube contourné et de l'anse de Henle ; ils ne les notent ni dans les glomérules, ni dans les tubes collecteurs ; chez la tortue ils en constatent dans le segment grêle.



Fig. 28. — Tubes rénaux renfermant des granules d'acide urique (Courmont et André).

Ces vacuoles semblent renfermer l'acide urique à une forte concentration ; elles se forment à la partie basale de la cellule, puis montent jusqu'à la région supra-nucléaire ; elles déversent ensuite leur contenu derrière la brosse ; le corps purique traverse celle-ci par dialyse.

Le noyau ne prend pas part au processus. Les auteurs ont étudié cette élimination chez la grenouille en utilisant la pilocarpine, la caféine, l'atropine et les injections salines fortement hypertoniques.

Courmont et André caractérisent la nature de ces formations non seulement par la précipitation au nitrate d'argent qui peut également précipiter les phosphates et le NaCl mais par les solutions de chlorure d'argent ammoniacal qui ne précipitent pas ces deux derniers corps et par le réactif de Salkowski-Ludwig.

(1) *J. Path. gén.*, 1905, pp. 255 et 271.

Les physiologistes américains contestent la valeur des expériences précédentes. Il a pu y avoir simplement une diffusion, puis une précipitation de l'acide urique.

Achard et Paisseau (1) recherchent sur des reins altérés les grains d'acide urique et constatent que leur présence est en rapport avec l'activité sécrétoire des cellules ; ils font défaut dans les cellules altérées.

Chez les oiseaux on a noté des alternances fonctionnelles au point de vue de la sécrétion de l'acide urique : certains tubes en sécrètent, d'autres restant au repos.

Pour Lueken, chez la grenouille le glomérule et les tubes sécrètent l'acide urique.

Pour Truszkowski, dans le rein de bœuf existe une uricase dans les zones corticale et médullaire, la corticale est peu active.

L'uricase fait défaut dans les reins des chien, lapin, chat.

Critique des expériences précédentes. — Cushny ne considère aucune de ces expériences comme démonstrative de la sécrétion de l'acide urique par les tubes rénaux ; l'augmentation progressive de volume des masses d'urates à mesure que l'urine traverse la longueur des tubes urinifères s'expliquerait pour lui par les phénomènes de réabsorption le long de ces tubules ; Suzuki admet la réabsorption d'eau avec simple concentration des urates intratubulaires. Cushny va plus loin et estime que l'acide urique filtré par la capsule peut être non seulement concentré le long du passage des tubules mais réabsorbé lui-même ainsi que toutes les substances à seuil. La présence d'acide urique et d'urates à l'intérieur des cellules des tubes rénaux n'indiquerait pas pour Cushny que l'acide urique est sécrété par les cellules épithéliales. Il admet d'autre part que l'acide urique aux doses expérimentales employées peut léser le rein ; on connaît, dit-il, la fréquence de dépôts d'urates dans les tissus altérés. Eckert lui répond (2) que la ligature des uretères, les lésions expérimentales (anémie, Hg, P) ne provoquent aucun dépôt uratique.

L'aspect cristallin décrit par les différents auteurs indique bien pour Cushny qu'il s'agit de cristallisation *post mortem*, car certainement pendant la vie, l'acide urique est excrété à l'état liquide. Enfin les résultats d'Anten, de Courmont et d'André sont loin d'avoir, d'après Cushny, la valeur démonstrative qu'on pourrait leur donner au premier abord. Il n'est nullement démontré que les seules substances intracellulaires qui réagissent au chlorure d'argent soient les purines ; tout acide diaminé précipite l'argent de la même façon que l'acide urique. C'est également, à ce dernier point de vue, l'opinion de Regaud et Policard.

(1) *Cong. franç. méd.*, octobre 1907.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913.

Différents sels. — Leschke injecte du NaCl, des phosphates, de l'urée, de l'acide urique, puis extirpe le rein. Il cherche à localiser sur les coupes ces différents corps, caractérisant le NaCl par le nitrate d'argent et l'hydroquinone, l'urée par l'oxynitrate de mercure et H^2S, les phosphates par le nitrate d'urane et le ferrocyanure chlorhydrique, l'acide urique et les purines par une solution ammoniacale de nitrate d'argent, puis l'hydroquinone.

Il constate que dans le glomérule on ne décèle aucune de ces substances qu'on ne retrouve que dans les tubes contournés et les tubes droits. Il en serait de même de l'iode et du ferrocyanure.

Gersh et Steglitz montrent que pour une série de substances très différentes comme les iodures alcalins, l'urée, le NaCl, la méthode de précipitation *in situ* du corps à étudier en congelant l'organe, en le coupant, en le déshydratant dans le vide et en teintant les coupes par un réactif chimique approprié, est illusoire car le corps diffuse durant un temps plus rapide de la coupe que le réactif n'en met à y pénétrer.

Pour Firket et Saenz, le fer serait filtré par le glomérule et réabsorbé par le tubule.

Calcium. — Roehl (1), à la suite d'injection intraveineuse de sels de chaux, retrouve ceux-ci sous forme de granules dans les deux tiers externes des cellules des tubes contournés.

Après altération expérimentale du rein (ligature temporaire de l'artère rénale, intoxication mercurielle) les dépôts de Ca sont retrouvés dans l'épithélium et la lumière des tubes.

Klotz (2) admet l'existence de lésions cellulaires avec dégénérescence graisseuse et formation de savons, d'où formation de sels de Ca insolubles. Cette dégénérescence calcaire indiquerait que la cellule malade est capable d'absorber de la lymphe, mais impuissante à excréter le Ca qu'elle accumule dans son intérieur.

Phosphates. — Sehrwald en utilisant des sels d'uranium et le ferrocyanure de potassium décrit dans les glomérules une coloration gris blanchâtre qui serait pour lui la preuve de l'excrétion glomérulaire de ces substances.

Fer. — Glaevecke (3), Kobert (4), Stender (5), notent après injection intraveineuse de fer, et en traitant ensuite convenablement les coupes, de petites granules ferriques dans les cellules épithéliales des tubes contournés.

(1) *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, supplément 7, 1905.
(2) *Proc. Am. Phys. Soc. Am. Journ. of Physiol.*, 1905.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883.
(5) *Inaug. Diss. Dorpat*, 1891.

Kobert et Stender en ont observé dans les mêmes conditions à l'intérieur des capsules.

Pour Steglitz, le fer serait excrété par les tubes contournés, pour Firket par le glomérule.

L'*uranium* a été étudié par Schneider chez la lamproie au point de vue de son excrétion.

Urée. Sucres. Chlorures. — On ne peut pour ces substances les déceler facilement au niveau des divers segments du rein par un simple procédé histologique, mais on peut tourner la difficulté par divers moyens :

1° On *compare la quantité de substances dans le cortex et la moelle et leur degré différent de concentration.*

NaCl. — Lamy et Mayer en 1905 (1), établissent que la concentration du NaCl dans le rein reste constante, même lorsque le NaCl est injecté dans le sang avant l'ablation du rein.

Filehne, Biberfeld trouvent dans la moelle plus de chlorures que dans le cortex. Hirokawa note une concentration plus de quatre fois plus forte, Grunwald deux à trois fois plus élevée.

Sucres. — Lamy et Mayer trouvent toujours moins de sucre dans le rein que dans le sang à poids égal. Levene fit les mêmes constatations.

Nishi (2) dans le cortex du lapin traité par saignée trouve 0,011 à 0,066 0/0 de sucre, tandis que la moelle n'en renferme pas ou seulement des traces.

Toutes ces expériences ne peuvent fournir, sur la question qui nous occupe, que des données incertaines et d'une explication bien confuse.

2° On *compare le pourcentage d'urée dans le rein avant et après la section de la moelle.*

Celle-ci arrête l'excrétion de l'urine (anurie). Mais il semble qu'elle ne fait qu'empêcher l'élimination du flot liquidien, sans agir sur les autres processus sécrétoires (Heidenhain, Sauer).

Cushny compare la concentration uréique dans les reins de lapins normaux et dans les reins de sujets traités par la section de la moelle et sacrifiés 1 ou 2 heures après ; les reins des animaux opérés contenaient *moins d'urée* que ceux des animaux normaux.

Il enlève un rein à un animal (chat), sectionne la moelle et 1 ou 2 heures après enlève l'autre rein ; le premier rein renfermait plus d'urée que le second. Il conclut que l'excrétion de l'urée cesse en même temps que la sécrétion de l'eau par le rein et que les cellules des tubules ne peuvent accumuler l'urée dans leur intérieur en l'absence du flot liquidien. La cessation de la filtration capsulaire arrête donc en même temps la sécrétion de l'urée. Cette assertion soulève bien des critiques.

3° Policard *a essayé à l'aide du xanthydrol de préciser le lieu de pas-*

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1905, p. 684.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910.

sage de l'urée à travers le rein. Il injecte dans l'artère rénale un mélange d'acide acétique glacial et de solution éthérée de xanthydrol, puis il fait une contre-injection du même mélange dans la veine rénale. Il constate que les tubes contournés, les anses de Henle, les segments intermédiaires ne renferment pas de cristaux, seuls les tubes de Bellini contiennent des cristaux nets. Il conclut que l'urée traverserait l'épithélium rénal, non sous la forme libre mais en combinaison avec le protoplasma, ce n'est que dans la dernière partie du tube urinaire que l'urée apparaîtrait libre.

Chabanier et P. Chevallier contestent ces résultats ; en utilisant une technique permettant une précipitation très rapide de l'urée, ils obtiennent des cristaux très nets dans les cellules des tubes contournés et dans l'intervalle des tubes, très rarement dans leur lumière. Par contre dans la médullaire, on ne trouve d'urée que dans la lumière des tubes. Quant aux glomérules, les capillaires glomérulaires peuvent en renfermer ; on n'en constate que rarement dans les capsules.

4° Feyel a étudié la sécrétion de l'*urée* et des *chlorures* au point de vue cytophysiologique. Pour déceler l'urée, il utilisait la réaction au xanthydrol ou la méthode de Leschke (nitrate mercurique), pour les chlorures il emploie la méthode de Leschke qui met en jeu l'insolubilité du chlorure d'argent en milieu très acide (acide nitrique).

Utilisant des expériences cytophysiologiques dans la série animale chez les vertébrés, il conclut que la *sécrétion de l'urée* n'est due que pour une faible part à la filtration glomérulaire, mais qu'elle *dépendrait surtout de l'activité des cellules à bordure en brosse.* Dans les cas d'injection d'urée, cette sécrétion intéresse aussi les cellules de la pièce intermédiaire et en général tous les tubes qui présentent des bâtonnets de Heidenhain. L'urée pénètre dans la cellule par la base, mais elle s'accumule ensuite dans le vacuome avant d'être excrétée ; l'excrétion de l'urée a lieu par l'intermédiaire du vacuome.

Quant aux *chlorures* chez la souris, le cobaye et la grenouille, ils ne passent qu'en faible partie à travers le filtrat glomérulaire ; ils sont sécrétés principalement par le tube à bordure en brosse ; ils pénètrent d'une manière diffuse dans les cellules, puis ils s'accumulent dans les vacuoles avant d'être éliminés dans la lumière du tube. La concentration des chlorures dans la lumière du tube augmente plus loin par suite d'une résorption aqueuse dans le début de la pièce intermédiaire ; les chlorures eux-mêmes sont en partie réabsorbés au moment de leur passage dans la deuxième partie du segment intermédiaire et dans le tube collecteur (cellules spéciales chez la souris et la grenouille ; chez le cobaye, toutes les cellules des tubes distaux). Il y aurait au niveau des cellules à bordure en brosse une *interdépendance entre la sécrétion des chlorures et celle de l'urée.*

Von Moraczewski estime que si l'élimination de l'Az est parallèle à celle de l'eau, elle n'est pas parallèle à celle des chlorures.

EXPÉRIENCES SUR LE REIN DE GRENOUILLE

Ces expériences méritent d'être longuement discutées, car elles ont fourni aux partisans de la théorie d'Heidenhain et de la fonction sécrétrice des tubules un de leurs arguments fondamentaux.

Le rein de grenouille présente une vascularisation spéciale.

DISPOSITION ANATOMIQUE DU REIN DE GRENOUILLE

a) Le *glomérule* est alimenté comme chez tous les mammifères par des branches de l'artère rénale ; mais l'artère efférente du glomérule vient se résoudre dans un système capillaire qui se perd sur les tubules.

b) En plus de cette artère rénale, le rein de grenouille est vascularisé

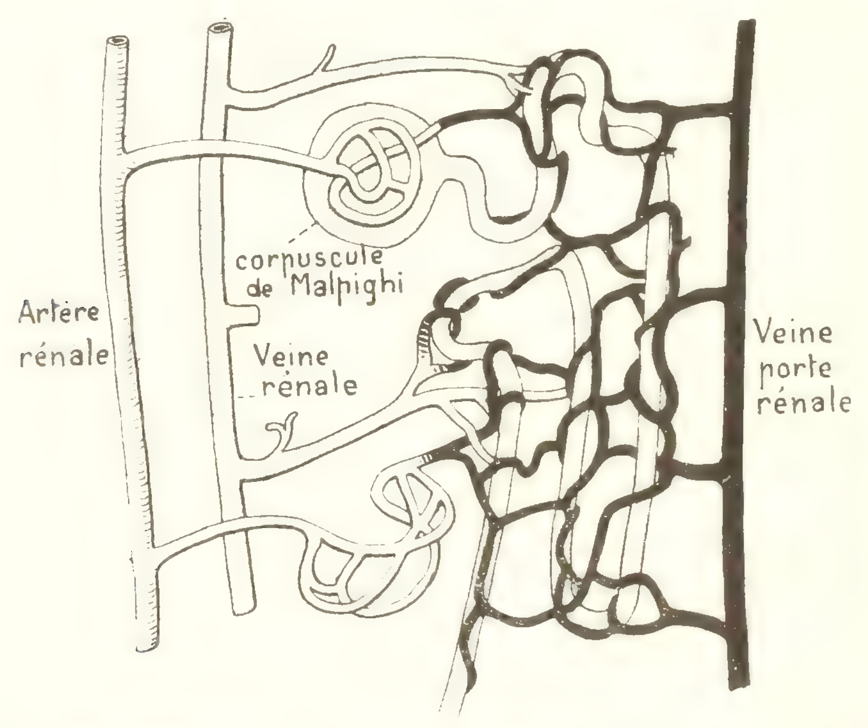


Fig. 29. — Diagramme de la circulation du sang du rein de grenouille, montrant l'anastomose capillaire entre les vaisseaux du glomérule et le système porte rénal. On a dessiné une capsule et un tubule (D'après Cushny).

par la *veine porte rénale* qui n'a pas son analogue chez les mammifères. Cette veine qui recueille le sang des extrémités inférieures du tronc et des organes génitaux, le porte au rein, en se distribuant aux tubes urinaires (uniquement le segment à bordure strié).

Il résulte de cette disposition (fig. 25) :

1° Que le glomérule est vascularisé par la seule artère rénale ;

2° Que les tubes urinifères reçoivent le sang de deux sources, l'artère

rénale efférente glomérulaire et la veine porte rénale ; ces deux sources se résolvent sur les tubes urinifères en un lacet capillaire qui leur est commun : en réalité le segment à bordure en brosse ne reçoit le sang que de la veine porte rénale (1). Le segment grêle et le segment contourné non muni de brosse qui lui fait suite sont irrigués comme le glomérule par l'artère rénale.

Bouin fait remarquer que les anastomoses signalées par Adami et Beddard entre les artères glomérulaires et les branches de la veine porte rénale n'empêchent pas que ces deux vascularisations soient relativement indépendantes.

Smith insiste de son côté sur la richesse extrême des anastomoses entre les systèmes artériels et veineux.

Richards et Walker estiment qu'il n'est nullement démontré que les liquides injectés dans la veine porte rénale ne vont pas dans le glomérule.

EXPÉRIENCE DE NUSSBAUM

Nussbaum (2) ligature l'artère rénale ; il supprime de ce fait le glomérule, mais il conserve en partie intacte la vascularisation des tubules (par veine porte rénale) ;

Cette expérience pour être concluante exige les précautions suivantes qui trop souvent n'ont pas été suivies :

a) Il faut détruire autour du rein, tous les petits vaisseaux qui peuvent permettre une circulation complémentaire.

b) Il faut s'assurer que le glomérule est bien exclu en injectant quelque colorant dans l'aorte à la fin de l'expérience ; ce colorant ne doit pas être retrouvé dans le glomérule à l'examen microscopique. Faute d'avoir fait cette expérience de contrôle, les expériences d'Adami, de Dreser et d'Halsey (3) perdent beaucoup de leur valeur.

Effets de la ligature de l'artère rénale. — Si l'expérience est correctement faite et les glomérules ainsi exclus :

a) La sécrétion de l'urine cesse.

b) L'épithélium des tubes dégénère rapidement et disparaît en 2 ou 3 jours (Schmidt, Beddard) (4). Cette disparition de l'épithélium proviendrait d'un manque d'apport d'O, car elle ne se produit pas quand l'animal est maintenu dans une atmosphère d'O (Bainbridge et Beddard) (5). Ce fait constitue une cause d'erreur importante.

(1) Cette opinion n'est pas partagée du reste par tous les auteurs (Cushny).

(2) *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1886 ; *Anatomischer Anzeiger*, 1886 ; *Pfluger's Arch. d. ges. Phys.*, 1878.

(3) *Zeitsch. f. Biol.*, 1858.

(4) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1891.

(5) *Proc. Roy. Soc.*, 1907.

c) Si on injecte de l'urée dans les veines (Nussbaum) ou dans le sac lymphatique (Bainbridge et Beddard) (1), la sécrétion se produit mais elle ne dépasse pas le quart du volume de la sécrétion obtenue chez une grenouille normale à la suite d'injection intraveineuse d'urée. Cette urine renferme des chlorures, des sulfates, de l'urée, et elle est acide.

d) Si on injecte de la même façon de la dextrose aucune sécrétion ne se produit (Nussbaum, Halsey) mais quand on injecte concurremment dextrose et urée, la dextrose apparaît dans l'urine (Bainbridge et Beddard).

e) Le sulfo-indigotate de soude injecté dans les veines est noté dans la lumière des tubes contournés bien qu'il ne se produise aucune sécrétion d'urine.

f) Le carmin, l'albumine de l'œuf, les peptones injectés dans les veines ne sont pas excrétés (Nussbaum). Schmidt prétend que si le carmin et l'urée sont injectés en même temps, on retrouve le carmin et l'urée dans l'urine et dans les tubes ; mais Cushny met en doute la valeur des expériences de Schmidt.

Interprétation et critique des résultats. — On a déduit des expériences de Nussbaum, les conclusions suivantes :

1° A l'état normal, la sécrétion de l'urine exige que le glomérule et la capsule soient intacts ;

2° L'urée est normalement sécrétée par les tubes.

Heidenhain trouve dans ces expériences une confirmation des siennes propres ; normalement le liquide est excrété par la capsule, et l'urée par les tubes ; en cas d'excès d'urée ou de sel, les tubes peuvent excréter également l'eau ; Nussbaum constate enfin qu'après ligature de l'artère rénale, lorsqu'on enlève la ligature, l'urine renferme de l'albumine ; celle-ci serait sécrétée par la capsule seule altérée (2).

Différentes objections peuvent être faites relativement à ces conclusions :

1° L'absence de sécrétion, en cas d'exclusion des glomérules, indique bien que ces derniers sont nécessaires à la sécrétion de l'urine, mais ne prouve rien en ce qui concerne la nature de leurs fonctions.

Si on admet par exemple le rôle exclusivement propulseur du glomérule, on peut aussi bien comprendre l'absence d'excrétion ;

2° Le liquide trouvé dans la vessie, à la suite d'injection d'urée, provient peut-être d'une simple exsudation anormale à travers un épithé-

(1) Bainbridge et Beddard n'ayant pu obtenir aucune sécrétion à la suite de l'injection d'urée à moins que l'animal n'ait été maintenu dans une atmosphère d'O contestent les résultats de Nussbaum. Cushny fait remarquer que les critiques semblent injustifiées, la différence des résultats s'explique par ce fait que B... et B... injectent l'urée dans le sac lymphatique et Nussbaum dans les veines, l'urée, dans le premier cas, arrivait au rein plus lentement et plus diluée.

(2) Cette assertion n'est, du reste, pas exacte.

lium dégénéré ; la dextrose ne peut provoquer à elle seule de sécrétion et ne passe dans l'urine que si elle est associée à l'urée ; or, cette apparition provient peut-être d'une altération de l'épithélium par cette même urée ;

3° Nous verrons plus loin qu'il existe une certaine contradiction entre les résultats obtenus par la perfusion du rein de grenouille et par la ligature de l'artère rénale ;

4° La circulation artérielle glomérulaire est bien exclue dans l'expérience de Nussbaum, mais celle de la lymphe ne l'est pas. Or Abel et Macht ont insisté sur l'importance de cette circulation en général ; il faudrait donc extirper les cœurs lymphatiques.

5° L'asphyxie chez la grenouille arrête la circulation glomérulaire et ne touche pas à l'irrigation tubulaire ; l'asphyxie détermine un arrêt de la sécrétion glomérulaire, or l'asphyxie détermine de l'anurie.

EXPÉRIENCE DE GÉRARD ET CORDIER

Chez la grenouille la ligature des artères glomérulaires a comme conséquence une dégénérescence rapide de l'épithélium des tubuli. Chez le crapaud cette intervention n'entraîne aucune lésion épithéliale et on peut étudier dans un même rein le comportement des néphrons privés de glomérules et le comparer à celui des néphrons normaux.

La circulation glomérulaire est ainsi exclue pendant 15 jours. Les auteurs concluent :

a) Les colorants colloïdaux acides (bleu trypan, carmin ammoniacal, etc.), le tellure, passent par le glomérule. En l'absence de glomérule fonctionnant, les tubes contournés ne renferment pas traces de ces substances ; leur accumulation dans les cellules des tubuli (athrocytose) lorsque les glomérules fonctionnent, est donc le résultat d'un processus de résorption par leur surface apicale ;

b) Les colorants vitaux basiques passent par les épithéliums rénaux même en l'absence de glomérules fonctionnant ;

c) L'acide urique passe par les tubes contournés même en l'absence de glomérules fonctionnant ;

d) Le nitrate d'urane, filtré au glomérule, n'est pas résorbé dans le tube contourné ; il s'y concentre et crée les lésions caractéristiques ;

e) Le tube contourné du crapaud jouit de trois propriétés essentielles : pouvoir de synthèse (grains chromolipoïdes), rôle d'émonctoire (acide urique), pouvoir de résorption (carmin, tellure) ;

f) Le pouvoir résorbant du tube contourné est relatif (tout ce qui filtre au niveau des glomérules n'est pas résorbé) et d'autre part certaines substances stationnent de préférence dans certaines parties du tube : tellure : partie moyenne ; carmin : partie centrale ;

g) le segment à bâtonnets résorbe l'eau.

EXPÉRIENCE DE GURWITSCH

En 1902, Gurwitsch (1) utilisant également la disposition anatomique du rein de grenouille, fit l'expérience complémentaire de celle de Nussbaum. Il lia la veine porte rénale et ses branches d'un côté, et étudia les modifications de l'urine dans les deux reins à la suite d'administration d'urée.

Le rein opéré excrétait beaucoup moins que le rein sain et les colorants injectés (carmin d'indigo) n'apparaissaient qu'à l'état de traces dans le rein opéré alors qu'ils étaient retrouvés très abondants du côté sain dans les tubules. Gurwitsch explique la diminution du volume de l'urine du côté opéré par l'absence de sécrétion des tubes et il en déduit que les colorants sont excrétés par l'épithélium et non par les glomérules.

Cushny fait remarquer que ces conclusions vont à l'encontre à la fois, des théories d'Heidenhain et de celles qu'il propose, car les tubes ayant une double vascularisation, la ligature de la veine rénale n'aboutit pas à la suppression de toute vascularisation des tubes. Cette objection ne semble pas absolument justifiée, car le tube à bordure en brosse ne reçoit sa vascularisation que de la veine porte rénale, ce sont les tubes de la partie grêle et du segment à bâtonnets sans brosse qui sont irrigués comme le glomérule par l'artère rénale.

Pol Gérard et Cordier (2) ont constaté que chez le crapaud la ligature de la veine porte rénale ne trouble pas la fonction des cellules tubulaires ; un courant venant de l'artère efférente glomérulaire s'installe très vite entre les anses du segment à brosses. Dicker décrit un réseau veineux collatéral permettant au rein de fonctionner (rein de chien et d'homme) même quand la veine rénale est liée.

PERFUSION DU REIN DE GRENOUILLE

Miss Cullis (3), puis Bainbridge, Menzies et Collins (4) et enfin Rowntree et Geraghty (5) utilisèrent la disposition spéciale du rein de grenouille pour pratiquer des perfusions.

Technique expérimentale. — *a*) Une canule est placée dans l'aorte destinée à irriguer les glomérules. Une autre canule est insérée dans la veine abdominale antérieure et dirigée à l'opposé du cœur, elle porte le liquide expérimental vers les veines iliaques, puis vers la veine porte rénale.

(1) *Pfluger's Arch. d. ges. Phys.*, 1902.
(2) *Arch. Biol.*, 1932, p. 43.
(3) *Journ. of Phys.*, 1906 ; *Procès. Phys. Soc.*, 1908 ; *Journ. of Physiol.*, 1908
(4) *Proc. Roy. Soc.*, 1913.
(5) *Arch. of intern. medicin.*, 1912.

Une canule est placée dans l'uretère, et une autre enfin dans la veine cave inférieure.

b) La pression normale est de 20 à 24 centimètres d'eau dans l'aorte, et de 10 à 12 centimètres d'eau dans la veine porte rénale. Si on perfuse à ces pressions avec le liquide de Ringer le liquide perfusé dans l'aorte pénètre tout le système vasculaire rénal, il n'en est plus de même si on perfuse dans la veine porte rénale à 10 ou 12 centimètres d'eau ; le liquide atteint les tubules mais ne touche pas fatalement le glomérule.

A une pression de 28 à 30 centimètres dans la veine porte rénale, le liquide par contre ira jusqu'au glomérule et l'artère rénale.

Résultats expérimentaux. — 1° Lorsque la solution de Ringer est perfusée par l'artère rénale, l'urine est sécrétée en abondance et sa concentration est plus basse que celle de la solution de Ringer ;

2° Lorsque la perfusion par la solution de Ringer est faite à la fois par la veine porte rénale et l'artère rénale, on ne constate aucune augmentation de volume de l'urine sécrétée, mais celle-ci n'est pas modifiée dans sa composition ;

3° Lorsque la solution de Ringer est perfusée par la seule veine porte rénale à la pression veineuse ordinaire, il n'y a pas de sécrétion urinaire ;

4° Lorsque la perfusion avec la solution de Ringer est faite avec du liquide désoxygéné, la sécrétion est beaucoup moins intense ;

5° Lorsqu'on ajoute à la solution de Ringer perfusée par la veine porte rénale de l'urée (0,2 à 0,4 o/o) tandis que la solution de Ringer perfusée par l'artère rénale est pure, le volume d'urine excrétée n'est pas plus abondant que lorsqu'on utilise par les deux voies une solution de Ringer pure.

Par contre lorsque le liquide de Ringer perfusé par l'artère rénale est chargé d'urée, on constate une diurèse marquée (Cullis). Cullis constate que lorsqu'on perfuse dans la seule veine porte rénale du liquide de Ringer additionné d'urée, il existe une très légère réaction, mais il est probable que dans ce cas, un peu d'urée a atteint le glomérule.

Ces faits sont en contradiction avec les résultats expérimentaux de Bainbridge et Beddard injectant de l'urée dans le sac lymphatique de la grenouille après exclusion glomérulaire et provoquant de la diurèse ;

6° Lorsqu'on perfuse la veine porte rénale avec des solutions d'urée *beaucoup plus fortes* : 2 à 4 o/o, on observe une abondante sécrétion d'urine (Cullis, Rowntree et Geraghty). Mais dans ce cas Barcroft note une altération des cellules tubulaires.

La lactose 0,5 o/o perfusée à travers la veine porte rénale à une haute pression produit les mêmes effets que l'urée (Rowntree, Fitz et Geraghty) (1) ;

7° Lorsque dans le liquide perfusé dans l'artère rénale, on ajoute du chlorure de sodium, du sulfate et du nitrate de sodium, le volume de

(1) *Arch. of intern. medicin.*, 1913.

l'urine augmente, et l'exclusion de la circulation porte rénale ne change rien au volume de l'urine.

Perfusés par la veine porte rénale, ces sels ne produisent aucune sécrétion urinaire ; cependant Cullis perfusant du sulfate de soude avec de l'urée et de la caféine par la veine porte rénale, retrouve du sulfate dans l'urine ;

8° La dextrose perfusée par la veine porte rénale à une haute pression détermine un léger flot d'urine (mais dans ce cas l'action glomérulaire a pu se faire sentir du fait de l'élévation de la pression).

La même objection peut être faite à Rowntree et Geraghty, qui, à la suite de perfusion sous forte pression dans la veine porte rénale avec du liquide de Ringer contenant de la phénolsulfonephtaléine ont constaté que l'urine renferme du colorant, mais dans le rein seulement où on ajoute de l'urée ;

9° En perfusant sous basse pression du sublimé par la veine en maintenant dans l'artère rénale une pression élevée afin d'empêcher les lésions glomérulaires, on constate une destruction des tubes rénaux sans lésions apparentes des glomérules (Bainbridge, 1915). Or la perfusion avec du liquide de Ringer par l'artère rénale produit des effets différents de ceux obtenus sans cette agression expérimentale ; dans ce dernier cas alors que, normalement l'urine excrétée est à une concentration inférieure à celle du liquide de Ringer, dans les conditions actuelles le liquide passe sans changement ; ils en concluent que normalement les tubules réabsorbent du chlorure de Na et que lésés cette réabsorption cesse.

Une expérience analogue, faite avec la caféine agissant sur les tubules, donne les mêmes résultats.

Dans le même but de prouver le rôle réabsorbant des tubules pour le NaCl, Bainbridge perfuse l'artère rénale avec du liquide de Ringer désoxygéné et la veine porte rénale avec du liquide oxygéné, dans ce cas le flot urinaire est diminué (atteinte glomérulaire) mais reste hypotonique (fonction tubulaire restant intacte).

Höber perfuse par l'aorte une solution de créatinine, ce composé se retrouve dans l'urine soit à la même concentration que dans le liquide de perfusion, soit à une concentration plus forte (environ 1,5 plus forte). Au contraire, si le liquide de perfusion est introduit par la veine porte et n'irrigue que les tubuli, l'élimination de la créatinine est insignifiante alors que celle de l'urée ou du rouge phénol est considérable.

Höber conclut que l'urée est concentrée par les cellules de la deuxième portion des tubes contournés et éliminée par cette voie tandis que la créatinine n'est pas concentrée au niveau des tubuli et ne traverse leur paroi qu'avec une grande difficulté.

Interprétation des expériences. — 1° Les tubes rénaux n'ont aucun pouvoir sécréteur, soit qu'il s'agisse de la solution de Ringer seule, soit lorsqu'on lui adjoint des sels diurétiques.

On ne constate d'effet diurétique que dans les cas suivants :

a) Lorsqu'on élève la pression ; mais dans ce cas la circulation glomérulaire n'est plus exclue pour Cushny, et on peut parfaitement admettre qu'il s'agit de phénomènes d'ordre glomérulaire ;

b) Lorsqu'on augmente considérablement le taux des substances (sels, urée, etc.) ; mais dans ce cas on peut avoir altéré l'épithélium tubulaire et les substances passent par effraction.

2° La capsule est le véritable lieu de sécrétion.

3° Le tube rénal pourrait réabsorber du NaCl (Voir expérience de Bainbridge avec le sublimé, les liquides oxygénés et désoxygénés, la caféine, etc.).

Critique des résultats. — *a*) On n'est nullement autorisé à conclure du manque d'action de la solution de Ringer, à un manque d'action des cellules rénales. La perfusion avec le liquide de Ringer donne de très mauvais résultats, chez les mammifères il est vrai (Carnot et F. Rathery), peut-être n'en est-il pas de même chez la grenouille ; cependant on ne saurait en rien comparer cette sécrétion de perfusion à la sécrétion urinaire normale.

b) Il est délicat de perfuser un si petit organe que le rein de la grenouille et on évite rarement les phénomènes de diffusion.

c) Le pouvoir de réabsorption des tubules, fondé sur l'expérience de Bainbridge lésant soi-disant les seuls tubes rénaux, est loin d'être démonstrative ; il est possible que le Hg ait lésé également la capsule (Cushny), l'absence apparente des lésions des glomérules ne suffit pas à les considérer comme intacts. Mêmes remarques pour l'expérience avec la caféine qui peut affecter peut-être également les glomérules.

d) Quant à l'objection de Cushny basée sur l'appréciation de Sollmann que le rein perd presque instantanément après son ablation la faculté de sécréter l'urine tout en conservant les propriétés d'un simple filtre, elle ne saurait être acceptée que dans des conditions de perfusion faite incorrectement.

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DES TUBES RÉNAUX

Ces expériences ont pour but d'étudier les modifications de la sécrétion urinaire à la suite des lésions des seuls tubes urinifères.

Elles n'ont en réalité aucune valeur absolue, car tous les procédés expérimentaux destinés à exclure l'action des tubes urinifères sont des moyens aveugles et qui ne donnent que des résultats très critiquables.

a) **Ablation des tubes rénaux.** — Ribbert enlève la partie médullaire des reins en conservant le cortex : il constate que l'urine est augmentée de volume et beaucoup moins concentrée que normalement.

Hausmann arriva aux mêmes résultats que Ribbert. Ces auteurs concluaient que les tubules ont pour fonction de résorber le liquide et de le concentrer.

Bradford montra qu'en supprimant les deux tiers du rein (région corticale et médullaire ensemble) on obtenait les mêmes résultats ; la simple décapsulation (Ruschaupt, Biberfield, Lindemann) produirait des résultats identiques. Pilcher (1) supprime les trois quarts de la substance rénale, il n'amène aucune modification ni dans la quantité ni dans la composition de l'urine.

Les conclusions de Ribbert étaient donc sans valeur.

*b) **Lésions électives chimiques des tubes rénaux.*** — Barcroft et Straub (2), en utilisant des sels mercuriels ou de la caféine, admettent que seuls les tubes rénaux étaient altérés ; ils ne constataient, en effet, de lésions qu'à leur niveau ; mais l'absence apparente de lésion surtout en ce qui concerne le glomérule n'implique pas que ceux-ci soient normaux. Castaigne avait également pensé léser électivement le glomérule par le plomb et les tubes contournés par le mercure ; et il en déduisait des conséquences relatives à l'action du glomérule pour la sécrétion du bleu de méthylène. En réalité les lésions sont loin d'être aussi électives, le mercure peut léser le glomérule et le plomb les tubes contournés.

Botazzi et Onorato (3), de Bonis injectent par l'uretère du fluorure de sodium, ils constatent que l'urine du rein lésé est diminuée de quantité et de concentration plus basse.

Nous verrons que cette méthode, contrairement à ce que pensent leurs auteurs, ne permet pas d'atteindre utilement les tubes rénaux.

Walter Gross admet que le sublimé, le nitrate d'urane, le bichromate de potasse ne déterminent des lésions qu'au niveau de la branche large de Henle. Celle-ci aurait pour fonction de résorber l'eau et certains sels. On constate chez les animaux dont le rein est ainsi lésé que les phosphates, les chlorures sont dans l'urine au même degré de concentration que dans le sang ; l'urée qui est sécrétée par le tube contourné serait éliminée comme normalement.

L'idée fondamentale qui sert de base à W. Gross est inexacte, car les substances précédentes ne lèsent pas électivement la branche large de Henle.

Nous avons vu plus haut l'expérience de Bainbridge perfusant le rein de la grenouille à des pressions différentes dans l'artère et la veine porte ; cette dernière recevant un liquide chargé de sublimé.

Lindemann et d'autres auteurs ont repris cette question des lésions électives du glomérule ou des tubes par certains toxiques. Il ne semble pas qu'on puisse accepter leurs conclusions.

(1) *Journ. biol., chem.*, 1913.
(2) *Journ. of Phys.*, 1910-1911.
(3) *Arch. di Fisologia*, 1904 ; *Arch. f. Physiol.*, 1906.

D'autres auteurs ont employé les cyanures qui interviennent sur les propriétés vitales des cellules. Höber constate que le rein peut accumuler l'urée et la fixer en présence d'O ; cette propriété est suspendue par le cyanure.

Certains, comme Bieter, injectent du sublimé dans l'uretère.

e) ***Suppression de l'action tubulaire par privation d'O et asphyxie.*** — Barcroft et Straub (1) saignent à blanc un chat et remplacent le sang par du liquide de Ringer ; si on réinjecte ensuite du sang hirudiné, la diurèse est entravée et l'urine sécrétée ne contient plus que 0,4/100 de NaCl au lieu de 0,88/100. Winfield sur des chats et des lapins éviscérés et saignés injecte de la solution de Ringer et constate que l'urine se rapproche graduellement de l'isotonie.

Les auteurs précédents estiment avoir ainsi supprimé la fonction tubulaire ; il suffit d'examiner les reins ainsi traités pour constater de telles altérations anatomiques qu'on ne peut plus parler de simple privation d'O mais de lésions rénales diffuses.

Marshall et Crane provoquent l'asphyxie temporaire du rein par striction de l'artère rénale pendant 20 à 25 minutes. On obtiendrait à la suite de cette striction une augmentation de l'eau, des chlorures et des bicarbonates ; il y aurait une chute nette dans la quantité absolue de l'urée, des phosphates, sulfates, créatinine, ammoniaque ; on peut dire que l'asphyxie ainsi produite donne lieu à l'élimination d'une urine dont la composition se rapproche du plasma et n'en diffère que par l'absence de protéines. Nous avons refait ces expériences, nous avons noté une augmentation nette du pourcentage des chlorures, une légère diminution de celui de l'urée, mais par contre la sécrétion aqueuse était nettement diminuée ; souvent même la sécrétion urinaire ne se produisait *plus du tout* même en attendant un temps relativement long (Voir chapitre Ligature de l'artère rénale).

(1) *Journ. of Physiol.*, 1910-1911.

THÉORIES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE DE L'URINE

Les théories proposées pour expliquer la sécrétion rénale sont nombreuses ; cette question a suscité bien des controverses que d'aucuns trouvent d'ordre quelque peu spéculatif. Nous répondrons avec Cushny qu' « aucun progrès satisfaisant ne peut être fait en ce qui concerne la physiologie du rein tant qu'on ne se sera pas mis d'accord sur cette question fondamentale ».

La structure si particulière de l'organe avec des éléments dont nous ne retrouvons pas l'analogue dans d'autres glandes : les *glomérules*, a incité les physiologistes à chercher la part respective qu'on devait faire à ces formations si spéciales et aux autres segments du tube urinifère.

D'autre part, l'urine diffère essentiellement du sang dont elle est extraite par l'*absence de protéines* ; mais cette différence qui est au premier abord la plus frappante est loin d'être la seule ; le rein extrait du sang les substances qu'il élimine mais il les extrait non pas à la façon d'un simple filtre mais en les choisissant (*filtré électif*) et en les concentrant (*filtre sécréteur*).

La comparaison admise autrefois du rein avec un filtre est *donc absolument erronée*.

Les théories de la sécrétion rénale ont toutes pour base :

a) D'une part la descrimination entre les *fonctions du glomérule et du rein ;*

b) D'autre part l'explication de cet acte *de sélection et de concentration*.

Parmi les nombreuses théories émises, nous ne retiendrons que celles qui résument assez bien les différents mécanismes proposés pour expliquer la sécrétion urinaire. Nous pourrions citer de nombreuses autres théories qui ont pris aux unes et aux autres quelques-uns de leurs arguments, mais ces théories n'ont qu'un intérêt historique et nous préférons pour mettre un peu de clarté dans cette question déjà très confuse nous en tenir aux théories types.

I

THÉORIES FAISANT JOUER UN ROLE AU GLOMÉRULE ET AU TUBULE RÉNAL DANS LES PHÉNOMÈNES DE LA SÉCRÉTION URINAIRE

A. — LE GLOMÉRULE ET LE TUBULE ONT CHACUN UN ROLE SÉCRÉTEUR

Théorie de Bowmann (1842) (1). — L'eau est sécrétée dans les glomérules ; le long des tubes contournés sont sécrétés l'acide urique et l'urée. Bowmann ne dit pas clairement où sont sécrétés les sels ordinaires, mais il pense que « des substances variées et particulièrement les sels exsudent probablement à travers le glomérule.

Le sucre, l'albumine et les cellules du sang passeraient à travers le glomérule, par rupture des capillaires ».

Théorie de Heidenhain (2). — *Les éléments de l'urine sont sécrétés par l'activité vitale de l'épithélium de la capsule et des tubules.*

Les glomérules sécrètent l'eau et les sels qui accompagnent habituellement partout l'eau dans l'organisme comme le NaCl, de même le sucre dans la glycosurie et l'albumine de l'œuf quand il est ingéré en quantité surabondante. L'épithélium des tubes contournés et de la large partie de l'anse de Henle éliminent la plupart des substances solides de l'urine : urée, acide hippurique, les pigments comme l'hémoglobine et une forte proportion des sels. Ceux-ci sont accompagnés par une petite quantité d'eau dans les conditions normales mais dans la diurèse provoquée par l'urée ou les sels, le *surplus de l'eau sécrétée provient de l'épithélium tubulaire et non des glomérules.*

Les tubules permettent l'excrétion d'un certain nombre de constituants solides, mais contrairement à la capsule laissent moins passer d'eau, sauf en cas de polyurie provoquée où *les tubules deviennent alors très perméables à l'eau. L'eau pourrait donc être sécrétée tantôt par le glomérule, tantôt par les tubules. Le sucre pourrait dans certains cas pathologiques être sécrété par le tube contourné.*

L'activité du glomérule et celle des tubules paraissent être indépendantes et sujettes chacune à des fluctuations inexpliquées ; un apport exagéré de substances détermine une augmentation du travail en influençant la réserve d'O et la nutrition des cellules sécrétantes.

(1) *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 1842.
(2) *Hermann's Handbuch der Physiologie*, 1883.

Cushny fait à cette théorie les objections suivantes :

1° La théorie n'explique pas la diurèse, elle localise la sécrétion de l'eau tantôt dans le glomérule tantôt dans les tubules ; la sécrétion normale serait la sécrétion glomérulaire. Mais *où commence la sécrétion normale* et *où commence la diurèse des tubes?*

2° Cette théorie donne à la cellule rénale un *pouvoir de discrimination très élevé* : non seulement elle peut distinguer les substances étrangères dans le plasma des substances ordinaires et éliminer les intruses, mais elle est capable par exemple de reconnaître une concentration sanguine à 1/1.000 d'une concentration à 2 ou 3 o/oo et dans ce cas « son activité jusque-là en sommeil se réveille pour éliminer le sucre ». Il s'agit là d'une *activité vitale de ces cellules* : il s'agit là de véritable métaphysique ;

3° Cette théorie ne s'applique à aucune des théories modernes de la chimie physique ; elle n'a été l'origine d'aucune hypothèse féconde.

B. — LE GLOMÉRULE FILTRE TOUTES LES SUBSTANCES DU SANG SAUF LES PROTIDES LES TUBULES RÉABSORBENT UNE PARTIE DE CES ÉLÉMENTS THÉORIE DE LA FILTRATION-RÉSORPTION

Théorie de Ludwig.

Cette théorie fut développée par Ludwig en 1844 (1) et en 1856 et 1861 (2) ses élèves Goll, Hermann et Ustimowitsch en firent une exposition très complète.

Au niveau de la capsule filtrent tous les constituants du plasma excepté les protéines et dans les tubules il se fait une résorption d'une partie des substances filtrées, *par un processus de diffusion*. L'auteur suppose pour expliquer ce fait que les substances ne sont pas à la même concentration dans le sang et dans l'urine, que quelques-unes des substances du filtrat glomérulaire sont absorbées *plus rapidement* que d'autres dans les tubes, et même qu'au niveau du glomérule la filtration n'est pas une vraie filtration, certaines substances *pouvant être éliminées par le glomérule à un taux différent de celui où elles se trouvent dans le plasma.*

Il admet d'autre part, en 1861, pour expliquer les modifications dans les proportions de l'urée et des chlorures dans l'urine que les chlorures pénètrent à travers l'épithélium des tubes plus facilement que l'urée.

En définitive, Ludwig admet la filtration au niveau du glomérule et la réabsorption au niveau des tubules. Mais il ne voit pour expliquer ces actions qu'un simple processus *de diffusion*. Or, il est facile de constater que ce processus est incapable d'expliquer ces phénomènes.

Ustimowitsch, élève de Ludwig, fait entrer en ligne de compte les variations dans la constitution du plasma sanguin.

(1) *Wagner's Handwörterbuch der physiologie*, 1844.
(2) *Lehrbuch der physiologie*, 1856-1861.

Théorie de Cushny.

Cushny (1) reprend la théorie de Ludwig et la complète.

Cushny développe longuement sa théorie qu'il appelle la *théorie moderne* de la sécrétion rénale. Cette théorie se rapproche beaucoup de la théorie de Ludwig, elle en diffère cependant par plusieurs points.

La capsule FILTRE *tous les constituants du sang, sauf les colloïdes ; au niveau des tubules se produit un phénomène de réabsorption portant sur l'eau et sur les substances à seuil.*

Nous allons développer les divers arguments de Cushny et la critique qu'il a faite ensuite des théories précédentes ; si tous ses arguments sont d'inégale valeur, il expose des idées fort intéressantes et dont quelques-unes sont à retenir.

1° **Le filtrat glomérulaire est identique au sang, mais sans protéines.** — Il s'agit là d'un processus *purement physique*.

La filtration à travers la capsule rénale, comme celle à travers toute autre membrane, dépend de plusieurs facteurs.

a) *Modification de pression sur les deux côtés de la membrane.* — La pression sanguine dans les capillaires glomérulaires doit toujours être plus élevée que dans le fluide sécrété dans la capsule, sinon la filtration cesse.

Le cyanure (Starling), la caféine augmentent la perméabilité glomérulaire, l'uréthane (Oliver et Shevky) accroît la perméabilité du glomérule au bleu trypan.

b) *Caractères de la membrane elle-même.* — Cushny admet que de même qu'un papier-filtre a des pores de grosseur différente, de même la capsule peut montrer des variations de perméabilité différente chez des individus différents et aussi chez le même individu « à différents moments et sous différentes conditions » ; parmi ces conditions on peut citer : un apport insuffisant d'O, des lésions pathologiques de la membrane. Cushny en conclut que, dans ce cas, la *quantité* du filtrat peut changer, mais que sa composition reste invariable. Cette hypothèse est difficilement compréhensible ; cette membrane qui a la propriété de modifier ses qualités de perméabilité sous des influences diverses filtrerait toujours exactement le *même* liquide ; l'augmentation de ses pores ne se traduirait que par la *seule augmentation* du volume global filtré.

L. Brull a repris cet argument, comme nous le verrons plus loin, en ce qui concerne le rôle actif plutôt que passif de la concentration glomérulaire.

c) *La nature du liquide soumis à filtration.* — La capsule glomérulaire permet aux molécules de petites dimensions de passer librement, mais retient les grosses molécules des colloïdes. « Quoique ceux-ci ne

(1) The Secretion of the Urine, par A. R. Cushny. Second edition, 1926. *Monographs on Physiology.* Longmans, Green and Co, London.

soient pas en solution vraie, ils exercent une pression osmotique définie et retardent ainsi la filtration : les colloïdes du plasma tendent à empêcher l'eau de traverser la capsule glomérulaire dans laquelle ils ne peuvent eux-mêmes pénétrer et cette résistance osmotique provenant des protéines doit être surmontée par la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires avant qu'aucun filtrat ne puisse survenir ».

La pression osmotique des colloïdes du plasma est estimée par Starling (1899) à environ 25 ou 30 millimètres de Hg, par Moore et Parker à 20 ou 25 millimètres et Moore et Roaf à 30 ou 34 millimètres.

Les colloïdes du plasma opposent donc une résistance de 35 millimètres de Hg à leur séparation du reste des constituants du plasma.

Toute modification dans la concentration des colloïdes peut changer cette résistance.

La dilution du plasma sanguin en réduisant la concentration des colloïdes, augmente la quantité du filtrat capsulaire (Starling) (1).

Barcroft et Straub, en injectant dans les veines de la solution de Ringer, ou des solutions de NaCl hyper ou hypotoniques, déterminent une diurèse très marquée qui paraît dépendre d'une influence mécanique. Cette diurèse peut être empêchée en injectant en même temps de la gélatine ou de la gomme acacia en quantités telles que la solution qui en résulte ait une pression osmotique colloïdale à peu près équivalente à celle des protéines du sérum.

Le glomérule laisse filtrer un certain nombre de protéines et en retient d'autres. Baylis, Kerridge et Russel ont étudié à ce point de vue les poids moléculaires des protéines.

La gélatine, l'ovalbumine, sont excrétées et concentrées. Poids moléculaire inférieur à 70.000. La sérine-albumine, la globuline, l'édestine, la caséine, l'hémocyanine, ne sont pas excrétées. Poids moléculaire supérieur à 70.000. L'hémoglobine (poids moléculaire 68.000) est excrétée seulement quand sa concentration dans le plasma dépasse un certain taux.

Les glomérules ne sont donc pas totalement imperméables aux protéines, ils le sont pour celles qui ont un poids moléculaire supérieur à 70.000.

Vitesse d'excrétion glomérulaire. — Richards et Walker donnent les chiffres de 2,1 et 2,3 millimètres cubes par glomérule et par heure. Wearn a eu souvent 1 millimètre cube par heure, Walker a pu constater parfois 3,5 millimètres cubes par heure. White fait remarquer que le taux de 1 millimètre cube par glomérule est encore trop élevé. On a tendance en effet à choisir de gros glomérules pour faire les estimations.

5° ***Au niveau des tubules, certains des constituants du filtrat glomérulaire sont réabsorbés. C'est l'eau et les substances à seuil. Les substances sans seuil sont éliminées sans être réabsorbées.*** — Le processus

(1) *J. of Physiol.*, 1899.

semble bien ici dépendre de « l'activité vitale de l'épithélium » quoi qu'en dise Cushny.

Réabsorption de l'eau. — A. GRENOUILLES. — AMPHIBIENS. — *Preuves directes.* — Une des premières expériences prouvant l'existence de la réabsorption de l'eau par les tubules serait celle de Bieter et Hirschfelden (1). Ils ont injecté du rouge phénol à des grenouilles et ils ont observé que le contenu des tubes a semblé plus intensément coloré que le contenu de la capsule de Bowmann ; les auteurs en tirent cette conclusion que l'eau est réabsorbée par le tubule.

La preuve n'est pas convaincante car il peut s'agir de sécrétion du colorant par le tubule.

Richards et Walker observent une intensification du colorant dans le tiers intermédiaire d'un tubule bloqué dans lequel du rouge phénol a été injecté par voie capsulaire. Il s'agit bien là de résorption d'eau.

Si on n'obture pas le tubule et si le passage de la solution colorée n'est pas anormalement retardé, la résorption de l'eau est moins évidente. Hayman et Richards ont observé que la coloration provoquée dans le liquide glomérulaire par des injections sous-cutanées de colorant ou de chromogène était de même intensité que dans l'urine vésicale ce qui semblerait peu favorable à l'hypothèse d'une réabsorption d'eau.

On a dit que lorsque le tube était lésé ($HgCl^2$, $Hg(CN)^2$) il pouvait effectuer une bien plus forte réabsorption de l'eau (Richards et Barnwell) ; il peut y avoir anurie en présence d'un taux de filtration glomérulaire normal ou augmenté (Richards) si le tubule est aussi lésé.

La réabsorption se fait ordinairement lentement (Richards et Barnwell).

La quantité d'eau ainsi réabsorbée est de 90 o/o pour Richards ; de 93 o/o pour Cushny.

Si on admet (White) le chiffre de 1 millimètre cube de liquide glomérulaire par heure avec 7.000 glomérules dans les deux reins d'une grenouille de 50 grammes, nous obtenons 7 centimètres cubes de liquide glomérulaire par heure. Or dans la vessie, on trouve o cm^3 o5 d'urine vésicale par heure (Adolph).

En conclusion, si la réabsorption tubulaire est démontrée dans le rein d'amphibien, en cas de séjour prolongé dans le tubule, il faut reconnaître que chez le sujet normal et dans des conditions physiologiques sécrétoires, de l'aveu de White, la démonstration formelle n'est pas faite.

Preuves indirectes. — Scheminsky, chez la grenouille avec narcose ou asphyxie, note une augmentation du volume urinaire de 50 à 100 o/o.

Oliver et Shevky, au cours de la narcose chez la grenouille d'hiver notent une augmentation de 250 o/o.

Kusakari et Takeda ont trouvé que l'adrénaline et l'atropine dimi-

(1) *Am. J. Phys.*, 1924, t. LXVIII, pp. 326-337.

nuent l'élimination d'eau du rein perfusé du crapaud d'été, cette action n'est pas due souvent à la vaso-constriction glomérulaire, car l'effet persiste quand les substances sont amenées uniquement par la veine porte rénale, il y a donc augmentation de la capacité de réabsorption du tubule.

La pilocarpine a un effet opposé.

B. MAMMIFÈRES. — *L'eau est-elle réabsorbée chez les mammifères?* On retombe toujours à la difficulté de chiffrer exactement le filtrat glomérulaire. Deux méthodes s'offrent à nous pour mesurer la filtration glomérulaire :

1° *Prendre comme agent de mesure, une substance qui a le taux de concentration le plus élevé dans l'urine glomérulaire* et qui n'est pas réabsorbée au niveau des tubules. Les auteurs ont choisi la créatinine. Brandt, Rehberg et Govaerts admettent que six substances se trouvent dans l'urine dans une proportion strictement égale par rapport à leur concentration sanguine : le glucose sous l'influence du phlorizoside, la créatinine, le xylose, le sucrose, l'inuline, le ferrocyanure de sodium. On pourrait donc utiliser l'une de ces substances pour calculer le taux du filtrat aqueux glomérulaire. Malheureusement il est loin d'en être toujours ainsi : Smith conclut que la créatinine est en partie sécrétée par le glomérule et en partie par le tubule. Les recherches de Poulsson, Hayman et Johnston, White et Monaghan, sont assez contradictoires et peu convaincantes. Jolliffe, Shannon et White montrent que les excrétions de xylose, de sucrose et de glucose sont identiques mais que l'excrétion de créatinine est de 15 à 40 o/o plus élevée que celle des sucres inertes. Le xylose subit une certaine réabsorption (Shannon) irrégulière du reste. En réalité seule l'inuline pourrait servir de test (Hower W. Smith).

2° Trouver un procédé de mesure sans action sur la vitesse et le taux de l'élimination glomérulaire ; ce procédé n'a pas été trouvé.

La diurèse par ingestion d'eau serait due à une diminution de la réabsorption tubulaire plutôt qu'à une augmentation de la filtration glomérulaire. La teneur en eau des tissus n'est pas proportionnelle au degré de la diurèse.

RÉABSORPTION D'AUTRES SUBSTANCES. — *Le glucose* est complètement réabsorbé.

Höber montre que tous les sucres ne sont pas également réabsorbés, en tête le glucose, puis par ordre décroissant galactose, mannose, fructose, le xylose et l'arabinose sont très mal résorbés. Cette propriété de réabsorption tient à des affinités chimiques spécifiques de l'épithélium des canalicules car l'épithélium de l'intestin ou du foie ne possède pas cette capacité au même degré.

La filtration glomérulaire, pour Höber, trouve un argument impor-

tant dans ce fait que si les sucres arrivent au rein par la veine porte (grenouille), ils ne passent pas dans l'urine.

Le *Cl* est en forte partie réabsorbé (99,9 o/o), le *Na* en grande quantité, le *K* avec difficulté (Bock), les *sulfates* à peine, le brome aussi facilement que le Cl.

Cette réabsorption, du reste, est sujette à des variations ; en général c'est de beaucoup l'H^2O qui est réabsorbée en plus grande quantité ; parfois les chlorures se trouvant à un plus grand taux de concentration dans l'urine que dans le plasma, la réabsorption des chlorures se fait d'une façon telle que leur pourcentage augmente dans l'urine.

Cette réabsorption qui n'a lieu que pour les seules substances à seuil (Cushny) se fait dans des *proportions définies*, proportions « déterminées par leur valeur normale dans le plasma ». Les tubes rendent au sang, dit Cushny, un fluide mieux adapté aux besoins des tissus et laissent le reste s'échapper dans l'urine ; l'épithélium rend au sang la substance « à la concentration optima ou du seuil, et le reste passe dans les uretères ».

Si le sujet a absorbé une trop forte quantité d'eau, les tubules ne laissent passer que la quantité nécessaire pour que la substance soit rendue à l'état de dilution optima (seuil) et le reste est éliminé par l'urine.

Cushny, après avoir admis que l'urée n'était pas réabsorbée, est d'un avis contraire dans la deuxième édition de son livre ; l'urée, bien moins facilement réabsorbée que l'eau et le Cl, tiendrait le milieu entre ces deux substances et les sulfates, la créatinine qui ne seraient pas réabsorbés. Les phosphates auraient également un seuil (2e édition du livre de Cushny).

	90 litres de plasma renferment		*83 litres de filtrat renferment en tout*	*82 litres réabsorbés de liquide renferment*		*1 litre urine renferme*	
	o/o	*Total*		*o/o*	*Total*	*o/o*	*Total*
Eau	92	83 litres	83	—	82 litres	95	950
Colloïdes . .	**7,5**	**6750 gr.**	—	—	—	—	—
Glucose. . .	0,1	90 gr.	90 gr.	**0,11**	**90**	—	—
Acide urique .	0,004	3,6	3,6	**0,0037**	**3,1**	**0,05**	**0,5**
Sodium. . .	0,3	270	270	**0,32**	**266,5**	**0,35**	**3,5**
Potassium . .	0,02	18,0	18,0	**0,02**	**16,5**	**0,15**	**1,5**
Cl	0,37	333	333	**0,40**	**327**	**0,6**	**6,0**
Urée. . . .	0,03	27	27	**0,008**	**7**	**2,0**	**20**
Phosphates .	0,009	8,1	8,1	**0,0008**	**6,6**	**0,15**	**1,5**
Sulfate . . .	0,002	1,8	1,8	—	—	**0,18**	**1,8**

Les chiffres gras indiquent les parties qui ont subi dans l'acte de la sécrétion leur ultime destination.

Cette réabsorption peut être influencée par différents facteurs.

a) *Le pouvoir de réabsorption des tubules* peut être augmenté ou diminué par des drogues. Fait très particulier, ces drogues auraient le pouvoir d'agir électivement, influençant seulement la réabsorption de certaines substances ; ce qui laisse supposer à cet épithélium des propriétés vraiment remarquables. Poullson, Verney, White admettent que la pituitrine (post-hypophyse) diminue la quantité d'eau urinaire en favorisant la réabsorption tubulaire, la thyroïde aurait l'effet inverse. L'adrénaline, l'atropine, chez le crapaud d'été, activent la réabsorption tubulaire, la pilocarpine aurait une action inverse.

b) *Ce pouvoir est influencé par la composition du liquide intratubulaire.* — La présence de toute substance inabsorbable dans le liquide intratubulaire limite l'absorption des autres substances, car elle offre une résistance osmotique qui augmente à mesure que le fluide est absorbé ; à un moment cette réabsorption cesse lorsque la résistance osmotique est telle qu'elle ne puisse plus être surmontée par l'activité cellulaire. L'urée est de toutes les substances celle qui intervient ici le plus, mais les sulfates, les phosphates peuvent aussi jouer leur rôle, ainsi que toutes les substances à seuil. Il en serait de même des substances à seuil lorsqu'elles sont en quantité tellement surabondante dans le filtrat glomérulaire que l'eau n'est plus capable de fournir la dilution optima pour la réabsorption ; le sucre concentré dans le filtrat à plus de 0,2 ou 0,3 0/0 n'est plus absorbé et est éliminé.

Il en résulte ce fait capital que l'urine ne peut jamais excéder une certaine concentration pour laquelle la résistance osmotique est égale au pouvoir d'absorption. Ce degré de concentration globale est variable suivant les animaux. Le chat pourrait absorber malgré une résistance d'au moins 50 à 60 atmosphères, pour le chien la résistance serait plus basse, pour l'homme elle serait également inférieure, bien que le rein humain soit capable de concentrer le sucre à 20 0/0, ce qui donne une résistance d'environ 25 atmosphères ; le pouvoir le plus bas de concentration se retrouve chez le *lapin* (Cushny).

Ce fait semblerait indiquer par conséquent, pour Cushny, que contrairement à l'opinion d'Ambard, les concentrations maxima ne sont pas indépendantes les unes des autres.

c) *La rapidité avec laquelle le filtrat traverse les tubes* influe également sur la réabsorption.

Lorsque le filtrat capsulaire est très abondant et s'écoule rapidement, l'absorption est moins complète ; mais elle ne cesse *jamais* de se produire. Cushny cite à ce sujet l'exemple du lapin chez lequel le pouvoir de concentration est très *limité* ; un lapin qui sécrète 5 centimètres cubes d'eau en 1 minute fournirait une urine renfermant 0,26 0/0 de sulfate alors que le sérum n'en contient que 0,15 0/0 ; ce qui indique qu'avec cette diurèse considérable, 100 centimètres cubes de filtrat capsulaire perdent plus de 40 centimètres cubes d'eau dans leur passage à travers les tubules.

Cette notion expliquerait également que les injections intraveineuses seraient d'une très mauvaise technique pour étudier la diurèse ; ces injections provoquent certainement une augmentation de la rapidité du fluide capsulaire et une altération de l'absorption. Ce fait a du reste été reconnu par beaucoup d'auteurs.

Balthazard (1) avait attiré l'attention sur ce fait que, si on injecte des solutions hypertoniques de glucose ou de sel marin dans les urines du lapin, la diurèse est abondante, mais la concentration de ces urines est très faible, la résorption de l'urée dans les tubules ne pouvant s'effectuer par suite de la rapidité du courant urinaire.

d) *L'activité tubulaire peut être entravée par des concentrations anormales dans la lymphe et le sang* ; par exemple une concentration élevée de sucre dans le plasma, donc dans le filtrat capsulaire, suscitera de la part de la cellule une plus grande résistance osmotique à vaincre (Lœwi). Cushny estime qu'il y a peu à tenir compte de ce facteur dans les états physiologiques.

e) *Enfin l'activité tubulaire* est fonction de différentes conditions qui peuvent exalter celle-ci ; une irrigation abondante par exemple active l'action des cellules ; il est vrai que cette exagération de l'irrigation favoriserait la filtration capsulaire, augmenterait la rapidité d'écoulement du flot sanguin et diminuerait d'autant la réabsorption ; ces deux influences contraires peuvent se compenser.

Le facteur capsulaire et le facteur tubulaire semblent être des processus indépendants ; cependant, comme nous venons de le voir, certaines influences peuvent agir parfois sur eux en même temps, et de façon inverse.

Objections. Cette théorie de Cushny suscite une série d'objections dont quelques-unes ont été exprimées par Cushny lui-même et auxquelles il a tenté de répondre.

PREMIÈRE OBJECTION. — *a) La sécrétion rénale serait constituée par deux actes : l'un de filtration, l'autre de réabsorption.*

Ces deux actes, et c'est pour Cushny lui-même le mérite le plus grand de sa théorie, s'expliquent aisément sans qu'on puisse faire entrer en ligne de compte de la part de la cellule rénale un véritable pouvoir de discrimination. Sans doute cette théorie ne rejette pas absolument toute idée d'activité de la cellule comme la théorie de Ludwig, mais elle ne prétend pas, comme la théorie d'Heidenhain, que la cellule rénale est douée de propriétés de sélection, ce qui pour Cushny serait une idée bien trop métaphysique ; elle veut expliquer ces actions cellulaires par les lois de la chimie physique.

Or la plupart des auteurs sont actuellement d'accord pour admettre que l'activité vitale de la cellule intervient *toujours* dans les actes de

(1) *Soc. Biol.*, juillet 1900.

réabsorption rénale ou de sécrétion. L'acte de réabsorption n'est-il pas un acte sécrétoire mettant en jeu l'action vitale de la cellule, la sécrétion s'acheminant non vers l'extérieur mais vers le sang; bien d'autres glandes peuvent envoyer dans le sang les produits de sécrétion (glandes vasculaires sanguines) ; de plus cette réabsorption est *sélective* et se fait à des taux différents suivant le colorant par exemple. Nous sommes loin ici des théories de Cushny.

Il est fort aisé de répondre à Cushny que, contrairement à ses affirmations, la cellule rénale est bien dotée d'après sa théorie de propriétés spéciales ; voilà tout d'abord une capsule qui ne laisse passer que les sels et retient les protéines et qui, sous certaines circonstances, peut voir ses propriétés de perméabilité se modifier ; voilà surtout des cellules des tubes urinifères qui résorbent certaines substances : celles à seuil, et n'en résorbent pas d'autres et qui plus est, cette résorption se fait dans des conditions telles qu'elle obéit à l'existence d'un seuil ; n'y a-t-il vraiment pas là de la part de la cellule un pouvoir remarquable, que les seules lois de chimie physique ne permettent pas d'expliquer ? Cushny est bien obligé de reconnaître les points faibles de son argumentation puisqu'il écrit : « It may perhaps prove necessary to supplement the modern view with active secretion in the tubules ». La cellule rénale possède éminemment une propriété sécrétoire, car elle peut sélectionner dans le sang certaines substances, les éliminer globalement ou partiellement, se refusant par ailleurs à sécréter les autres : elle fait donc un choix et, qui plus est, un choix particulier pour chaque substance qu'elle élimine de façon différente.

Bock (1) avait déjà fait cette objection à Cushny ; il comprenait difficilement qu'une cellule puisse absorber en grande partie le Na et rejeter en plus grande abondance le K sans qu'on puisse admettre pour elle des propriétés de sélection, donc de sécrétion. Cushny reconnaît que « le rein sans doute fait une différence entre ces deux ions », et on aboutit fatalement, « quelle que soit la théorie qu'on admette, à reconnaître la sélection par quelques cellules de l'un de ces ions par rapport à l'autre », mais Cushny ne voit pas en quoi il faille pour cela admettre que « la cellule secrète vitalement » !!!

Deuxième objection. — *La sécrétion rénale n'est pas du même mécanisme chez tous les animaux.*

Dans un rapide exposé de physiologie comparée, nous allons voir que le mécanisme de sécrétion de l'urine est loin d'être semblable chez tous les animaux.

Structure du néphron. — Les quatre parties constituantes du néphron : corpuscule, tube contourné (ou tube contourné périphérique), anse de Henle (branche moyenne), segment intermédiaire (ou

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907.

tubule contourné central) et le tube collecteur ne sont pas toujours représentés dans la série animale.

Le schéma (voir p. 543) que nous empruntons à Marshall (1) donne une idée générale de la variété de ces structures.

On peut tirer les conclusions suivantes :

a) Un seul élément est constant dans toute la série animale, le tube contourné à brosse (type périphérique) ;

b) Le glomérule peut faire défaut complètement ;

c) La branche mince de la boucle commence à apparaître chez les oiseaux, elle n'est complètement développée que chez les mammifères ;

d) Deux dispositions spéciales peuvent se voir dans certains reins, des cils vibratiles dans le segment du col et le segment intermédiaire et une production spéciale chez les élasmobranches encadrant le tube contourné périphérique.

Ces différences de structure correspondent-elles à une différence du produit sécrété ?

a) Les cils disparaissent quand il existe une pression relativement élevée (oiseaux et mammifères) ; ils sont en rapport avec la basse pression des poïkilothermes ;

b) Le segment mince de la boucle médullaire n'apparaît que chez les oiseaux dont l'urine est hypertonique par rapport au plasma sanguin (d'Enrico) ; elle est très nette chez les mammifères dont l'urine est souvent hypertonique ;

c) *La comparaison des sécrétions des reins avec ou sans glomérule est particulièrement intéressante.*

Huot, en 1897, découvre le rein sans glomérule dans la classe des lophobranches. Audigé, en 1910, dans une étude générale du rein chez les téléostéens, n'a trouvé dans le rein de *Lophius piscatorius*, ni glomérule, ni irrigation sanguine artérielle. Verne et Edwards étudient également ces reins aglomérulés des téléostéens.

Marshall chez l'opsanus (crapaud de mer commun) ne trouve pas de glomérule. On sait actuellement d'après Marshall que seize espèces de poissons appartenant à six familles possèdent des reins non glomérulés ; tous ces poissons appartiennent au groupe des téléostéens.

Certains comme le goosefish, ont quelques ébauches de corpuscules et de système artériel qui, chez l'adulte, ne fonctionnent pas.

Ces reins aglomérulés n'ont qu'une circulation presque exclusivement veineuse et le tube rénal (en dehors du tube collecteur) ne renferme qu'un seul type de cellules : celui des tubes à cellules à brosse.

Graffin a montré ce fait curieux que le rein du sculpin (*Myoxocephalus scorpius*) a des *glomérules* qui cessent de fonctionner avec l'âge ; par conséquent, bien qu'ayant des glomérules, quand il vieillit il ne s'en sert plus.

(1) *In The Kidney in Health and disease* de Hedding Berglund M. D. and Grace Ph. D. (Henry Kimpton, London).

Les sécrétions des reins aglomérulés et glomérulés sont identiques en ce qui concerne la sécrétion du magnésium, des sulfates, de la créatine, de l'urée, etc. Cette urine peut être plus concentrée que le plasma.

Les différences seraient : l'incapacité du rein sans glomérule d'éliminer le glucose et d'autres sucres (Joliffe, Clarke et Smith), sa spécificité dans l'excrétion de substances exogènes et son pouvoir de sécréter à l'encontre d'une pression supérieure à celle de la pression sanguine.

Après administration de phlorizine, on ne peut obtenir de glycosurie chez le poisson sans glomérule.

Les animaux avec glomérule peuvent excréter toutes les substances étrangères introduites, le tubule sans glomérule fait une sélection (il excrète le rouge phénol, la créatinine, l'acide urique, les iodures, les nitrates, les thiosulfates, les sulfocyanures, l'indigo carmin et le rouge neutre), il n'excrète pas le ferrocyanure, les sels de fer, le cyanol, les phosphates inorganiques (Marshall et Grafflin).

d) Le glomérule, dans certaines conditions, peut *sécréter* : la disposition des cellules cubiques viscérales de la membrane de Bowmann en est la preuve.

Le tubule rénal. — Les constatations précédentes conduisent à cette conclusion que le rein sans glomérule est doué de sécrétion. Celle-ci se fait par le tubule et est une *sécrétion vraie*.

Marshall conclut qu'il semble bien difficile d'admettre que l'activité sécrétrice de ce segment est complètement perdue s'il existe un glomérule. Il cite le cas du rein de sculpin qui est un rein glomérulé ; or plusieurs injections de phlorizine lui font perdre son fonctionnement glomérulaire, il se met alors à sécréter comme un aglomérulé et ne sécrète plus ni les sucres, ni le ferrocyanure, ni le cyanol.

Donc, en l'absence de sécrétion glomérulaire, le tube contourné sécrète ; mais le fait-il normalement quand les glomérules sont actifs ? Chez les téléostéens glomérulés, le tube sécrète une grande quantité de magnésium et de sulfate de l'urine, de même que la créatinine et le rouge phénol.

Marshall a montré avec Smith que les téléostéens d'eau douce sont glomérulés, ceux d'eau de mer aglomérulés ; chez les premiers, l'eau est prise en grande quantité et rejetée par le rein, tandis que chez les seconds l'eau et le NaCl sont excrétés surtout par les ouïes.

On peut donc admettre dans la série animale des fonctions multiples : filtration et sécrétion pour le glomérule ; réabsorption et sécrétion pour le tubule ; le glomérule, comme nous l'avons vu, n'est pas nécessaire a la sécrétion.

L'étude de ces diverses fonctions dans la série animale peut-elle nous fournir des indications intéressantes au point de vue physiologique ?

Le téléostéen fait intervenir ou non les divers mécanismes suivant qu'il a ou non des glomérules.

La grenouille a fait l'objet à ce point de vue d'un grand nombre de travaux : Richards admet la seule filtration réabsorption ; Marshall et

Crane, Tamura, Bensley et Steen, Höber, Scheminsky, Oliver et Shevsky admettent l'existence d'une sécrétion tubulaire. Mais Marshall fait remarquer que les auteurs ne sont pas d'accord sur les substances qui sont ou non sécrétées.

Pour l'urée elle-même, contrairement à Cushny, Marshall et Crane et Höber montrent une certaine sécrétion tubulaire.

Chez les oiseaux et les reptiles, le développement glomérulaire est très réduit. Mayrs a montré que l'acide urique, pour une grande part, est éliminé par la sécrétion tubulaire. Gibbs admet que le tubule sécrète de l'acide urique.

Chez le pigeon et le poulet, Marshall et Smith ont montré que le glomérule était très peu vascularisé. En calculant la quantité de liquide que peut filtrer le glomérule de l'oiseau et en la comparant avec celle du lapin, il démontre qu'on ne peut expliquer par la simple filtration glomérulaire l'excrétion de l'acide urique. Il fait le même raisonnement chez les reptiles, et conclut de même.

Chez les Mammifères, Marshall considère que le développement glomérulaire est excellent et la filtration-réabsorption jouent le rôle principal dans l'excrétion de l'urine. Mais il n'en jouerait pas le rôle exclusif. Mayrs et Marshall admettent le rôle du tubule dans la sécrétion de l'acide hippurique et de l'ammoniaque, du rouge phénol pour une grande part.

Marshall admet que : « La filtration glomérulaire, la réabsorption et la sécrétion tubulaires se produisent probablement à des degrés divers chez tous les vertébrés (sauf ceux dont le rein est sans glomérule). L'importance relative du mécanisme de filtration-réabsorption et de la sécrétion tubulaire d'une substance donnée dépend de la substance en question, des espèces animales considérées et des conditions réalisées au moment de l'observation. »

Les conclusions de Marshall sont très importantes, car elles montrent combien il est difficile de conclure d'un animal donné à l'homme puisque dans certains groupes le mode sécrétoire est totalement différent. Or chez l'homme nous ne pouvons que raisonner bien souvent par analogie.

Dans le phénomène de la sécrétion urinaire, un seul élément paraît nécessaire ; c'est non pas le glomérule, *mais le tube contourné*. C'est lui seul qui est constant dans la série animale, *lui seul qui peut assurer sans l'aide d'aucun autre élément une sécrétion urinaire*. Admettons que le glomérule constitue un élément de différenciation dans la série animale, et qu'il participe à la sécrétion urinaire, nous n'apercevons pas là qu'il s'agisse d'une amélioration réelle, en tous cas elle ne semble pas abolir les anciennes fonctions sécrétoires tubulaires car Marshall et Mac Nider insistent sur ce fait que dans certaines conditions pathologiques le mécanisme de la sécrétion peut se modifier.

Une autre objection fort importante que nous discuterons plus loin réside dans ce fait que la sécrétion peut être très différente d'un animal à l'autre, certaines espèces ont des reins qui ne concentrent pas (p. 748).

TROISIÈME OBJECTION. — Le travail exigé du rein semble vraiment beaucoup trop *considérable*.

Heidenhain (1), se basant sur ce fait que 35 grammes d'urée environ (chiffre fort) sont sécrétés en 24 heures par l'homme sous une azotémie de 0,025 0/00, calcule qu'il faut admettre que 70 litres de filtrat passent dans la capsule par jour ; or, la quantité d'urine émise étant de 2 litres, 68 litres auraient été absorbés pour fournir 2 litres, le travail effectué est considérable. Cushny calcule que chez un chat 60 litres de filtrat passent dans le sang dans les 24 heures (35 litres de plasma) ; la sécrétion normale d'urée exige que 12 litres de liquide soient filtrés à travers la capsule pour une sécrétion de 100 centimètres cubes ; il y aurait donc 11,9 litres réabsorbés. Chaque rein de chat renfermant 160.000 glomérules et tubules, la quantité de fluide filtrée par chaque glomérule dans les 24 heures serait 0 cm³ 0375 ou en moyenne 0 cm³ 0015 par heure ; sur ces 0 cm³ 0015, plus de 0 cm³ 0014 seraient réabsorbés à travers 3 centimètres de tube. Or ces quantités de 0 cm³ 0015 par glomérule et de 0 cm³ 0014 de réabsorption par 3 centimètres de tube ne représentent pas, dit-il, un travail bien considérable (2).

Il fait le même calcul pour le lapin pour répondre à une objection de Bock (1907) et il arrive à cette conclusion que chaque capsule filtrerait environ 0,05 mg. de fluide par minute pendant une diurèse modérée et qu'environ 0,045 mg seraient absorbés dans 3 centimètres de tube ; ici encore il estime qu'il ne s'agit pas là d'un travail considérable de l'organe.

Enfin Macallum (3) et Benson trouvant qu'après une copieuse absorption d'eau, 205 centimètres cubes d'urine étaient sécrétés en 10 minutes avec une concentration $\Delta = -0{,}075°$, le Δ sanguin étant $-0{,}56°$; le travail fourni semblait à ces auteurs formidable. Cushny répond que les reins humains renfermant environ 2 à 4 millions de glomérules et 20 centimètres cubes d'urine étant sécrétés par minute, le travail fourni n'est pas considérable.

Vimtrup a repris tous les calculs précédents.

Chaque glomérule est composé d'environ 50 boucles ; chaque boucle étant recouverte d'un épithélium et donnant une surface de 0,78 millimètres carrés par surface glomérulaire.

Le nombre de glomérules dans le rein humain est de 1.000.000 ; la surface totale de filtration serait alors d'un mètre carré cinq où le sang n'est séparé de la capsule que par une membrane n'excédant pas probablement 1 µ. La quantité totale filtrée par le glomérule par minute serait de 150 à 180 centimètres cubes, soit plus de 250 litres par jour.

(1) *Hermann's Handbuch der Physiol.*, 1883.

(2) Il rapproche ces chiffres de ceux trouvés par Wearn et Richards par leur méthode (Voir plus loin).

(3) *Journ. of Biol. Chem.*, 1909.

QUATRIÈME OBJECTION. — *Si le travail exigé du rein est possible, il est vraiment hors de proportion avec l'effet produit.* Pourquoi l'organisme commence-t-il par filtrer les 9/10 du plasma pour en réabsorber la plus grande partie ; il y a là un travail perdu considérable.

L'objection ne pouvait pas ne pas frapper Cushny. Il répondait à cela que les théories d'Heidenhain et de Ludwig exigeaient également un travail perdu très élevé et il faisait remarquer qu'il existe dans l'organisme des exemples de sécrétions analogues.

Certains organes sécrètent des quantités considérables de liquides qui sont absorbés ensuite : et il cite à ce sujet le foie et la bile ; celle-ci est sécrétée en quantité beaucoup plus grande qu'il n'est nécessaire pour dissoudre les pigments et les sels, et il se produit une réabsorption le long de l'intestin.

L'exemple est mal choisi ; car il semble bien acquis aujourd'hui que les grosses quantités de bile émises sont nécessaires et ne sont réabsorbées qu'après leur emploi ; le taux de dilution des substances contenues dans la bile paraît jouer un rôle en lui-même.

Gottlieb et Magnus concluent : « Les travaux de ces dernières années montrent donc clairement que le fonctionnement rénal ne peut être expliqué totalement ou dans sa plus grande part par une théorie physico-chimique ».

THÉORIE DE FILTRATION. RÉABSORPTION DE REHBERG

Rehberg constate que la théorie *telle que Cushny l'a émise, ne peut être admise*. Il considère également qu'il se fait une réabsorption de l'eau (mais cette réabsorption est un phénomène relevant de l'activité vitale de la cellule). Quant à la théorie de la réabsorption des substances dites « à seuil de Cushny » à « la concentration optima », elle ne peut être retenue car l'urée et les chlorures peuvent être réabsorbés (Mayrs) à des concentrations variables ; le liquide réabsorbé n'étant pas de composition constante. De plus presque toutes les substances autres que la créatinine peuvent être réabsorbées, elles seraient donc des substances à seuil. Rehberg modifie la théorie de Cushny en créant deux types de réabsorption, l'une *vitale*, l'autre qui ne sera qu'une réabsorption passive ou *rétrodiffusion*.

Enfin il admet la sécrétion tubulaire pour les substances non préformées dans le sang.

Dès lors sa théorie est la suivante : la formation de l'urine résulte des mécanismes suivants :

a) Ultra-filtration de grandes quantités de liquide déprotéiné dans les glomérules : 150 centimètres cubes par minute pour le rein humain ;

b) Réabsorption active de l'eau ;

c) Réabsorption active de substances à seuil, telles que glucose et chlorures ; l'urée ferait partie de ces substances ;

d) Rétrodiffusion passive de toutes les autres substances à des degrés variant suivant la perméabilité des parois tubulaires pour chacune de ces substances, avec à une extrémité, la créatinine, qui est la plus concentrée et à l'autre extrémité l'alcool comme substance qui n'est pas du tout concentrée ;

e) Sécrétion de substances non préformées dans le sang (acide hippurique, ammoniaque).

La diffusion rétrograde ou rétrodiffusion est un phénomène de simple diffusion, les substances passent à travers les cellules dans le sang parce que leur concentration est plus élevée en dehors de lui.

Cette théorie assez compliquée de Rehberg est surtout intéressante par les déductions de physiologie pathologique qu'elle peut donner.

La créatinine devient l'index du taux de la filtration glomérulaire.

(Voir plus loin, p. 739, la critique de l'épreuve de Rehberg).

Rehberg discute, à propos de l'acide urique, la notion de seuil, les substances à seuil étant celles qui devraient seules être réabsorbées de façon active d'après sa théorie ; il ne trouve aucune bonne définition du seuil.

THÉORIE DE KORANYI

Koranyi avait formulé autrefois une théorie qui se rapprochait beaucoup de celle de Cushny et qui a servi de base à l'étude cryoscopique des urines (diurèse moléculaire totale, diurèse des molécules élaborées, rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ mesurant le taux des échanges moléculaires. Claude et Balthazard).

Pour Koranyi, par le glomérule filtre une solution pure de chlorure de sodium (eau + NaCl), accessoirement phosphates, sulfates, sels minéraux ingérés dans un but thérapeutique ; dans les canalicules, cette solution se concentre par résorption d'eau et s'enrichit en substances élaborées par échanges moléculaires : pour chaque molécule venue du sang dans l'urine, une molécule de NaCl passe des canalicules dans le sang. Si la filtration est rapide, les échanges ne peuvent se faire au niveau des tubes contournés (appauvrissement en eau, enrichissement en matières extractives du sang) ; si la filtration est lente, la résorption est facilitée : l'urine est pauvre en eau et riche en molécules élaborées.

Lépine (1) admet ce pouvoir de réabsorption des tubules vis-à-vis de certaines substances, notamment pour le sucre. En lésant le rein, il diminue cette réabsorption et il trouve une quantité de sucre plus élevée par rapport à l'urée ; celle-ci serait très diminuée du côté lésé.

Utilisant les injections intra-urétérales de substances toxiques il arrive à cette conclusion avec Boulud que les cellules résorbantes sont différentes des cellules sécrétantes et situées plus près du bassinet que ces dernières.

(1) Lépine et Boulud. *Comptes rendus Acad. Sc.*, juin 1912.

C. — THÉORIE MIXTE DE LA FILTRATION AVEC SÉCRÉTION

1° THÉORIE DE GOTTLIEB ET MAGNUS

Gottlieb et Magnus estimant que la théorie physico-chimique de Cushny, tout en étant extrêmement séduisante, ne peut donner une explication des phénomènes de la sécrétion rénale arrivent à une théorie sécrétoire très complexe.

Ils admettent tout d'abord l'existence d'une *filtration glomérulaire* « l'urine est en grande partie éliminée au niveau des glomérules ».

Cette filtration est influencée constamment par les modifications de perméabilité des anses glomérulaires, tenant en partie au moins à des modifications de la membrane filtrante sous des influences diverses : nerveuses, mécaniques ou chimiques ; au niveau du glomérule filtrerait l'eau, le NaCl, le sucre.

Ils admettent, d'autre part, qu'au niveau des tubules, les phénomènes de *réabsorption* admis par Cushny peuvent se produire, mais ils sont insuffisants pour expliquer les phénomènes de la sécrétion.

Au niveau des tubules, il existe une véritable *sécrétion active* de l'épithélium ; sécrétion se faisant pour les nitrates, sulfates, phosphates (White), mais pouvant même se faire pour *l'eau* elle-même. Atkinson, Clark et Menzies admettent le rôle des tubules dans l'excrétion de l'urée, Mayrs pense qu'une partie de l'urée est réabsorbée par les tubules et que l'urée est, en réalité, une substance à seuil (1).

Chez l'oiseau, Mayrs admet que l'acide urique est véritablement sécrétée par les tubules.

White chez le chien phlorizosidé considère que le phosphore inorganique et le sucre sont sécrétés par les tubules. Starling et Verney pour trancher le problème de la réabsorption sécrétoire ou de la sécrétion utilisent la perfusion et concluent que les tubuli modifient le filtrat glomérulaire en lui retirant de l'eau, des chlorures, le glucose, le bicarbonate et en déversant par sécrétion active l'urée, les sulfates et la phénosulfonephtaléine quand elle existe dans le sang.

Il existerait donc un processus physico-chimique d'excrétion glomérulaire des cristalloïdes. Mais à ce processus de filtration d'ordre physique se surajouterait un processus sécrétoire d'ordre canaliculaire ; « la concentration terminale serait modifiée par l'adjonction de cristalloïdes sécrétés par l'épithélium canaliculaire ».

On juge dès lors de la complexité, à notre avis, bien inutile de cette théorie : les canalicules résorbant l'eau filtrée par les glomérules suivant

(1) Cette opinion semble être admise par Cushny dans sa deuxième édition ; elle a été démontrée chez le chien de mer par Smith, ces animaux n'ont pas d'urée dans l'urine, car elle est complètement réabsorbée par les tubules.

le processus établi par Cushny mais pouvant dans certains cas sécréter l'eau et la mélanger au filtrat glomérulaire.

Les récentes études cytophysiologiques de Feyel concernant la sécrétion de l'urée et des chlorures lui font admettre dans la sécrétion deux facteurs, l'un très faible du glomérule (simple filtration), l'autre beaucoup plus important du tubule (rôle sécrétoire).

L'urée serait sécrétée par le tube à brosse et le segment à bâtonnets de la pièce intermédiaire ; quant au NaCl, il serait sécrété par le tube à brosse et résorbé partiellement par les cellules spéciales du segment intermédiaire.

2° THÉORIE DE RICHARDS ET DE SES ÉLÈVES

La théorie de Cushny touchant le rôle de filtration du glomérule a semblé acquérir des bases physiologiques nouvelles du fait des expériences fort curieuses de Wearn et Richards (1), Bordley et Richards (2), Richards, Barnwell et Bradley, etc., etc., touchant le rein des amphibiens et des ophidiens et des constatations fort importantes de Pol Gérard et Cordier relatives au rôle des tubes du segment à brosse.

La théorie de Richards est basée sur l'expérience de Wearn qui effectua une ponction dans la capsule de Bowmann de la grenouille, ramenant un liquide qui renfermait à la fois du glucose et du chlore alors que ceux-ci faisaient défaut dans l'urine urétérale.

C'est la théorie de l'excrétion glomérulaire avec réabsorption tubulaire.

Elle diffère cependant de celle de Cushny en ce que Richards reconnaît que le mécanisme de réabsorption sélective est inexpliqué et que certains colorants comme le rouge neutre ne peuvent être excrétés uniquement par le glomérule. Il reconnaît le fait d'une sécrétion tubulaire, mais « avec une certaine appréhension ». Contrairement à Cushny, il admet que la réabsorption sélective *dépendrait de la vitalité des cellules* du tube car elle n'existe pas dans le rein intoxiqué par des sels de mercure, il est raisonnable de penser, ajoute-t-il, que tout le mécanisme de cette réabsorption est de nature sécrétrice, car il est certain que l'activité cellulaire est nécessaire à l'accomplissement de ce mécanisme.

Pol Gérard et Cordier admettent pour le glomérule : un rôle d'ultrafiltration et pour le segment à brosse, des fonctions de résorption avec athrocytose d'une part, et des fonctions de *sécrétion*, d'autre part ; la cellule du segment à brosse possédant ainsi une double polarité (Ellinger et Hirt).

Nous discuterons en même temps les théories de Richards et celle de Pol Gérard et Cordier, car elles ont beaucoup de points communs.

(1) *Journ. Biol. Chem.*, 1925, p. 66 ; *Amer. Journ. Phys.*, 1925.
(2) *Journ. Biol. Chem.*, 1932, p. 97 ; 1933, p. 101.

Elles en diffèrent cependant parce que Pol Gérard et Cordier, tout en admettant la filtration glomérulaire et la réabsorption, reconnaissent formellement l'existence d'un acte sécrétoire tubulaire.

1° Rôle du glomérule. — Il repose sur les expériences de l'école de Richards. Wearn et Richards ont pu démontrer chez la grenouille par micro-ponction de la chambre glomérulaire, la présence d'un liquide dénommé « *urine provisoire* ». White et Schmidt, en employant ce procédé chez necturus ont pu établir qu'un glomérule de necturus fournit en 10 à 15 minutes 0,1 millimètre cube d'urine provisoire.

Composition du liquide glomérulaire. — Il s'agit d'un ultra-filtrat ne contenant pas de protides (Wearn et Richards) (1). Sa réaction est du côté alcalin de la neutralité, mais il renferme :

a) *Les cristalloïdes* dissous dans le plasma sanguin : chlorure de sodium, urée, acide urique, phosphate, créatine, les quatre derniers sont au même taux que dans le plasma (Bordley et Richards (2), Walker, Ellinwood et Reisinger (3), Walker et Elsom (4), Bordley, Hendrix et Richards (5), Richards et Walker) (6).

Dans une première étude de Wearn et Richards (7), le taux en Cl du liquide glomérulaire est nettement *plus élevé* que le taux en Cl du plasma (Richards et Walker) ; en 1930 avec Freeman, Livingstone et Richards appuient leurs conclusions : le taux du Cl liquide glomérulaire était plus élevé que le taux du Cl du plasma.

White confirme sur le necturus les résultats précédents.

Richards ne se déclare pas convaincu car les constatations dont nous parlerons plus loin de Walker sur la concentration moléculaire totale et de Bayliss sur la conductibilité électrique ne sont pas en faveur de cette différence dans l'état du Cl.

Les travaux ultérieurs de Ekehorn (8), de Westfall et Richards (9), de White (10) montrent qu'au point de vue des chlorures, l'urine glomérulaire est un ultra-filtrat.

b) Un cristalloïde absent dans l'urine définitive ; le glucose : 95 o/o du glucose sanguin passeraient dans le filtrat glomérulaire. Walker, Ellinwood et Reisinger (11).

c) Walker, sur la grenouille et le necturus, montre que la *concentra-*

(1) *Am. Journal Physiol.*, 71, 209, 227.
(2) *Journ. Biol. Chem.*, 1932, p. 97.
(3) *Journ. Biol. Chem.*, 1932, p. 97.
(4) *Journ. Biol. Chem.*, 1931, t. II, p. 91.
(5) *Journ. Biol. Chem.*, 1933, p. 101.
(6) *Am. Journ. Med. Sci.*, 1935, p. 190.
(7) *J. Biol. Chem.*, 1929, pp. 66, 245, 273.
(8) *J. Biol. Chem.*, pp. 87, 465, 477.
(9) *Acta Med. Scand.*, 1931, p. 36 (*suprà*).
(10) *Am. J. Med. Sc.*, 1933, t. LXXXV, p. 48.
(11) *Journ. Biol. Chem.*, 1932, p. 97.

tion des urines glomérulaires et du plasma est *identique*. Même constatation de Bayliss pour la conductibilité électrique.

Richards conclut qu'on peut admettre que dans le rein de grenouille et de necturus, la composition de l'urine glomérulaire n'est pas différente de la composition du filtrat déprotéiné du plasma. Outre les substances précédentes on retrouve aux mêmes concentrations dans les deux liquides, l'acide urique, les phosphates non organiques et la créatinine.

d) Les colorants injectés dans la circulation et éliminés par le rein : bleu de méthylène, rouge phénol (phénolsulfonephtaléine), indigo carmin : colorants non colloïdaux (Wearn et Richards) ; carmin ammoniacal, trypan bleu (colorants colloïdaux) (Hayman et Richards) (1).

Après bien des essais contradictoires Richards arrive à cette conclusion que pour le rouge phénol et l'indigo carmin, la concentration glomérulaire de ces colorants était la même que celle de l'ultra-filtrat du plasma de grenouille.

L'examen du rein vivant en lumière ultra-violette avec injection intraveineuse de fluorescéine montre que cette substance s'élimine par le glomérule chez l'amphibien et le mammifère (Ellinger et Hirt) (2).

e) Un certain nombre de substances introduites dans l'organisme sont éliminées par le glomérule.

Xylose, inuline, citrate de fer ammoniacal (Richards et Walker) (3).
Urate de pipérazine, ferrocyanure de potassium (Gersh et Stieglitz) (4).
Esculine chez l'amphibien (Singer) (5).

Ce pouvoir d'ultra-filtration serait sous la dépendance non pas d'un processus sécrétoire mais de propriétés physiques (grosseur des molécules).

OBJECTIONS CONCERNANT LES EXPÉRIENCES DE RICHARDS ET LES QUALITÉS D'ULTRA-FILTRAT DU LIQUIDE FORMANT « L'URINE PROVISOIRE »

André Mayer, tout en admirant l'instrumentation ingénieuse et l'habileté expérimentale de Richards et de ses collaborateurs, fait remarquer qu'il faut établir une dépression dans la pipette pour obtenir du liquide, et que les conditions expérimentales sont précaires, risquant l'asphyxie qui modifie totalement la perméabilité tissulaire.

Richards admet que le prélèvement de liquide à l'aide de la pression négative constitue bien une cause d'erreur aussi obture-t-il les tubules rénaux près du glomérule avant de recueillir l'urine glomérulaire.

(1) *Amer. Journ. Phys.*, 1926, p. 79.
(2) *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1929, p. 145 ; 1930, p. 150.
(3) Stieglitz admet que le fer peut être éliminé pour les tubes contournés.
(4) *Anat. Rec.*, 1933, p. 57 ; 1934, p. 58.
(5) *Amer. Journ. Anat.*, 1933, p. 53.

L. Brull fait remarquer que la membrane glomérulaire ne se comporte pas comme un simple ultra-filtre.

White a déterminé chez le necturus :

a) La pression des capillaires du glomérule : 8,5 à 27 centimètres d'eau ;

b) La pression capsulaire : 0,15 à 2 cm. 8 d'eau ;

c) La pression osmotique du rein : 6,5 à 14,2 centimètres d'eau.

La pression efficace de filtration varie donc entre — 7 cm. 5 et + 20 cm. 35 d'eau.

White admet qu'en cas de pression positive il y a filtration mais qu'en cas de pression négative il ne peut y avoir que sécrétion. Il admet donc filtration et sécrétion. Richards conteste du reste les résultats de White et il n'accepte pas l'existence d'une *sécrétion* glomérulaire. Il fait remarquer que dans les expériences de White une série de causes d'erreur peuvent intervenir (altération de la membrane glomérulaire au cours de l'expérience, uniformité de calibre du tube indicateur, faibles quantités de liquide excrété (0,012 à 0,09 centimètre cube par heure) calculées par des mensurations toutes les 3 à 5 minutes. On peut objecter du reste à Richards qu'on peut faire à sa technique en partie les mêmes reproches, c'est ce que n'a pas manqué du reste André Mayer, comme nous l'avons vu précédemment.

L. Brull signale d'autre part que pour empêcher le passage des protéines plasmatiques il faut des ultra-filtrats à pores moyens inférieurs à 9 et 10 μ ; il faut de plus une pression, avec de tels filtres, de quelques centimètres de mercure. Les ultra-filtrats plus perméables filtrant à de plus basses pressions, laissent passer les protéines. Or le necturus a une pression au niveau de son glomérule, inférieure à 2 millimètres de mercure. Il faut donc pour l'ultra-filtration de grands pores et dès lors les protéines passent. Or elles ne passent pas ; la membrane glomérulaire ne se comporte donc pas comme un ultra-filtre.

L. Brull note également qu'un rein de chien atteint de néphrite uranique aiguë mis au cou d'un donneur normal continue à ne pas sécréter ; or, ces glomérules sont irrigués sous pression normale par un sang bien oxygéné ; l'état de la membrane glomérulaire joue donc un rôle.

Enfin le glomérule a besoin d'une bonne oxygénation pour rester imperméable aux protéines.

Le phénomène de colmatage du filtre inerte et de non colmatage de la membrane vivante, mis en avant par Pol Gérard ne suffit pas à expliquer les phénomènes notés par L. Brull.

Un dernier point mérite d'être précisé : on parle toujours de membrane, mais il n'est nullement certain qu'il existe une membrane continue autour des anses glomérulaires ; c'est plutôt le fait opposé qui existe ; en ce cas la membrane serait constituée uniquement par la paroi des capillaires artériels de l'anse glomérulaire.

2° Rôle des tubules. — A. *Rôle du segment à brosse.* — Le segment à brosse aurait une double fonction :

a) *Le segment à brosse résorbe un certain nombre de substances.*

Wearn et Richards, par micro-pipettage chez la grenouille, du tubule, notent la présence du glucose et du NaCl au même taux que dans le sang, or il n'y a ni glucose ni NaCl (en hiver) dans les urines normales (grenouille).

Le glucose passe dans le glomérule et est résorbé dès qu'il a parcouru le premier segment à brosse.

Le xylose et l'inuline ne sont pas résorbés.

La résorption dans le segment à brosse est *sélective*.

La réabsorption tubulaire ne saurait faire aucun doute pour Wearn, Richards et leurs collaborateurs, mais elle est sélective.

Wearn admet que la réabsorption se fait dans les régions proximales du tube (expérience avec les globules sanguins qui sont hémolysés dans les tubules par réabsorption des chlorures à leur partie initiale).

En remplissant un tube isolé avec du rouge phénol et en l'obturant à différentes hauteurs pour voir où la concentration colorée est la plus accentuée, Wearn admet que l'eau est réabsorbée dans les deux parties du tube, mais plus dans la région distale que proximale.

Le glucose serait réabsorbé dans le tube proximal et non distal comme le voulait White. A. N. Richards admet qu'après phlorizoside, la concentration en glucose augmente de 25 o/o pendant son passage à travers la portion proximale du tube (d'où réabsorption de 20 o/o d'eau) : une fraction plus importante serait réabsorbée dans la portion distale du tube.

Le NaCl est réabsorbé dans le tube distal.

La portion distale est celle dans laquelle l'urine glomérulaire devient hypotonique et acide (réaction mesurée par le rouge phénol et l'électrode à la quinhydrone). D'après Richards, c'est à tort qu'Ellinger admet que l'acidification a lieu dans la portion proximale.

Ce travail de réabsorption est pour lui un acte vital de la cellule, donc sécrétoire.

b) Quant à la sécrétion directe de certaines substances par les tubules, sécrétion se faisant des cellules vers leur lumière, Wearn la repousse pour la plupart des substances, mais il est *obligé de l'admettre pour le rouge neutre.*

Les expériences de Marshall et Vickers (1) ne laissent pas que de l'impressionner. Pour ces auteurs, le rouge phénol (phénolsulfonephtaléine) injecté à des chiens s'accumule rapidement dans les cellules de la portion en U des tubes urinifères. Les auteurs, par un calcul assez complexe, tâchent d'évaluer la quantité de rouge neutre qui aurait pu être excrété par le glomérule et ils démontrent qu'il y a un excédent éliminé et que cet excédent provient d'une sécrétion tubulaire. Richards conteste les

(1) *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1923, t. XXXIV, pp. 1-7.

calculs de Marshall et Vickers, il reprend l'expérience avec Barnwell et il démontre que le rouge neutre peut parfaitement avoir été éliminé par le glomérule sans faire intervenir une action tubulaire certaine. Walker fait les mêmes constatations avec l'urée.

Par contre Scheminzky (1) fait des expériences avec le rouge neutre et conclut à leur sécrétion tubulaire. Oliver et Shevky, Mac Kay et Oliver confirment les expériences de Scheminzky. Richards et Reisinger, opérant comme pour le rouge phénol, arrivent à une conclusion différente de celle valable pour ce dernier colorant ; ils ne peuvent expliquer la quantité de rouge neutre éliminé par la seule excrétion glomérulaire.

Richards constate enfin en intoxiquant les grenouilles par $HgCl^2$, que les dégâts constatés sont les mêmes sur les tubules rénaux que ceux provoqués par CNH, perte du pouvoir de réabsorption de l'eau et des substances ordinairement réabsorbées et perte du pouvoir de rétention sélective du rouge phénol et des substances normalement retenues à l'intérieur du tubule. Il y a également diminution de formation d'urine dans le rein ; cette diminution n'est pas due à la suppression de la fonction glomérulaire, mais « à une diffusion non sélective du contenu des tubules, contenu qu'on retrouve dans la circulation sanguine et qui est la conséquence de la force de la pression osmotique des protéines plasmatiques contemporaines à l'abolition, par le toxique, de l'imperméabilité normale sélective de la paroi tubulaire. Certaines substances iodées (hippuran et diodrast) seraient sécrétées par les tubules.

Pour Pol Gérard et Cordier, les colorants passeraient par le glomérule puis seraient ensuite résorbés par les tubules ; il y a réaction cytoplasmique suivant l'absorption de certains colorants, aboutissant à leur floculation granulaire : c'est l'*athrocytose*.

Les corps qui provoquent l'athrocytose doivent réunir les deux conditions suivantes :

a) Ils doivent être électro-négatifs ;

b) Leurs dimensions particulières doivent dépasser une certaine limite, au-dessous de laquelle aucune athrocytose n'apparaît.

Le trypan bleu, le carminate d'ammoniaque s'éliminent par le glomérule et provoquent une athrocytose à maximum initial.

Il existe pour les colorants un gradient de perméabilité apicale (von Möllendorf).

Les protides présentent pour leur résorption (athrocytose) au niveau des tubes contournés à brosse les mêmes particularités. Lambert a montré que le gradient de perméabilité de ces derniers se manifeste tout aussi nettement pour les protides de dimensions moléculaires variées qui se comportent comme des corps électro-négatifs.

(1) *Pflüger's Archiv.*, t. CCXXI, pp. 641-691.

Bayliss, Kerridge et Russell rangent ces protides de la façon suivante dans l'ordre croissant de leur poids moléculaire :

Ovalbumine : 34.000.
Hémoglobine : 68.000.
Sérum albumine : 68.000 (69.000 d'après Roche, Dorier et Marquet).
Sérum globuline : 103.000 (150.000 d'après Roche et Braco).
Caséine : 788.000.

Bayliss, Kerridge et Russell avaient montré que chez le chien (à néphrons fermés) les protides de poids moléculaire supérieur à 68.000 ne s'éliminent pas par le rein. Encore l'élimination de l'hémoglobine présente-elle de nombreux passages individuels.

La dimension particulière de la sérine-albumine marque la limite de filtrabilité glomérulaire.

Injectées sous la peau, l'ovalbumine et l'hémoglobine provoquent régulièrement de l'athrocytose dans tous les néphrons tant fermés qu'ouverts ; elles filtrent donc au glomérule.

La sérine-albumine n'y filtre qu'en très petite quantité après un grand nombre d'injections sous-cutanées (de 10 à 12) et son athrocytose est très faible.

Le maximum d'athrocytose des protides est d'autant plus distal que leur poids moléculaire est élevé. Chez les animaux à néphrons ouverts, tous les protides passent dans les tubes et donnent des images athrocytaires.

Pol Gérard et Cordier estiment que les néphrons glomérulaires fermés des vertébrés possèdent des propriétés athrocytaires comparables à celles des néphrons ouverts.

Mais tandis que normalement, en cas de néphrons fermés, ces propriétés ne peuvent s'exercer que sur les seules substances filtrant au niveau du glomérule, chez les animaux à néphrons ouverts, ces propriétés sont beaucoup plus étendues. A l'état pathologique, dans la néphrose lipoïdique par exemple, le glomérule devenu trop perméable filtre la sérine-albumine et le cholestérol qui sont fixés par athrocytose à des niveaux différents du segment à brosse. L'injection d'ovalbumine chez le crapaud, donne une élimination glomérulaire et accroît la perméabilité du glomérule qui se laisse traverser par la sérine-albumine (Hamburger, Arai). En injectant alors du cholestérol on provoque une athrocytose en des régions distinctes.

Par injection de sérum total une athrocytose à double sommet se manifeste dans le segment en brosse :

1° maximum (sérum-albumine) : vers le 7/20 du segment ;

2° maximum (sérum-globuline) : vers le 16/20.

Le segment à brosse est donc capable quand on lui livre un mélange de protides de poids moléculaires différents d'en opérer la séparation et de fixer chacun d'eux par athrocytose dans une section différente de son propre trajet.

La substance fixée par athrocytose n'est pas fatalement insoluble pour

toujours, il est des athrocytoses stables (type grain de sécrétion) et des athrocytoses labiles (type albumine) dont les granules se solubilisent peu à peu dès que cesse la cause qui leur a donné naissance.

Il existe un parallélisme frappant : d'une part entre la localisation athrocytaire d'un corps et son coefficient de diffusion ; d'autre part entre la localisation athrocytaire d'un corps et son poids moléculaire (Pol Gérard).

Les granules formés par athrocytose dans les cellules des segments à brosse se comportent de deux façons :

a) Ou bien ils forment un complexe résistant et persistent tels quels jusqu'à ce que la cellule en soit bourrée ; elle éclate alors et les cellules nouvelles viennent combler la brèche ; il est possible qu'un certain nombre de grains athrocytés soient expulsés dans la lumière des néphrons.

b) Ou bien l'athrocytose est labile ; elle se solubilise peu à peu et très probablement elle est éliminée vers le sang par le pôle basal de la cellule.

Le pouvoir athrophagocytaire des segments à brosse latent se manifeste dès que la barrière glomérulaire s'ouvre. Ce pouvoir athrophagocytaire dans les néphrons fermés est un héritage ancestral.

B. *Rôle du segment à bâtonnets* (partie large anse Henle et segment de Schweigger-Seidel).

Ce segment à bâtonnets ne serait pas sécrétoire, il résorbe l'eau (White), mais comme l'ont montré Ellinger et Hirt, le changement d'aspect de la fluorescéine à son niveau montre qu'il s'y passe une résorption d'ion alcalin. Enfin Richards et Walker admettent que la résorption des chlorures chez les amphibiens ne se fait pas dans le segment à brosse, mais dans le segment à bâtonnets.

Pour Pol Gérard et Cordier le segment à bâtonnets a un rôle exclusif de résorption.

LES DÉDUCTIONS CLINIQUES A TIRER DE LA THÉORIE FILTRATION-RÉABSORPTION

Si nous admettons la théorie filtration-réabsorption, on peut en déduire toute une série de données relatives à l'exploration fonctionnelle du rein pathologique. *Ces données n'ont de valeur du reste qu'à la seule condition d'admettre les hypothèses précédentes.*

I. — EXPLORATION DE LA FONCTION GLOMÉRULAIRE

1° *Basée sur l'étude de l'excrétion de la créatinine.* — *Épreuve de Rehberg.* Rehberg propose l'épreuve suivante qui a pour but de déterminer la quantité de sang débarrassé de la créatinine en une minute : il a choisi la créatinine qui pour lui est la plus concentrée des autres substances, c'est-à-dire celle qui est la moins réabsorbée.

On donne le matin 3 grammes de créatinine dans 50 centimètres cubes d'eau (pour permettre une détermination plus précise). Une heure plus tard le malade émet de l'urine en vidant sa vessie. On lui fait boire alors 250 centimètres cubes de liquide, on prélève du sang et une heure plus tard on redemande de l'urine et on reprend du sang.

Le volume de cette dernière émission est mesuré et la créatinine est dosée dans cette urine et dans le plasma des deux prises de sang. On prend la moyenne du taux de créatinine dans le sang.

Le taux de filtration F = C. V. :

$$C = \frac{\text{concentration urinaire de créatinine o/o}}{\text{valeur moyenne de créatinine dans le sang o/o}} = \text{index de concentration de l'urine.}$$

V = volume pendant une minute.

On doit chercher le taux de filtration par minute.

F, chez un sujet normal, varie entre 113 et 186 ; moyenne 147.

Rehberg admet que des chiffres inférieurs à 100 centimètres cubes sont subnormaux. L'excrétion de créatinine n'est pas influencée par le taux de la créatinine plasmatique ou la diurèse aqueuse (Shannon, Jolliffe, R. Smith, White et Monaghan).

Cette épreuve nous fournit des indications, non pas sur l'état des glomérules mais uniquement sur leur fonction. Chez l'enfant normal Holten a trouvé 83 centimètres cubes par minute par mètre carré de la surface du corps avec un minimum de 60 centimètres cubes par minute et par mètre carré.

Cette méthode de Rehberg a soulevé une série d'objections ; on a montré notamment que la créatinine pouvait être sécrétée en partie par le tubule.

Cette question de la créatinine a une grosse importance car beaucoup d'auteurs se basent pour émettre leurs déductions physiologiques sur *la non-sécrétion de la créatinine par le tubule*.

Ces recherches de Rehberg ont été à nouveau refaites et critiquées par Homer W. Smith (1).

L'auteur insiste sur la nécessité de choisir pour l'étude de la filtration glomérulaire une substance physiologiquement inerte vis-à-vis de la fonction rénale qui ne doit être ni sécrétée ni réabsorbée dans les tubules rénaux, les uretères et la vessie.

Il a porté ses recherches sur l'animal aglomérulé, sur le *Squalus acanthus* ou chien de mer, sur le chien et sur l'homme.

Il compare la créatinine, le xylose, le sucrose et le glucose.

Le *glucose* est excrété par l'urine des poumons glomérulés, les animaux sans glomérule n'en excrètent pas dans l'urine (Marshall et Graffin). Il est normalement réabsorbé dans les tubules ; il est donc impropre à l'étude qui nous occupe.

(1) *The Kidney in health and disease* de H. Berglund et Gr. Medes, 1935 ; Henry Kimpton, London, éditeur.

La *créatinine* est abondamment sécrétée par les tubules du poisson aglomérulé et du poisson glomérulé ; de plus, les expériences de Clarke et Smith, de Shannon, de Marshall et Grafflin prouvent que la créatinine est en partie au moins sécrétée par les tubules, c'est également l'opinion de Smith, chez le chien de mer, c'est également celle de Shannon, Jolliffe et Smith, chez le chien, de Jolliffe et Chasis chez l'homme. Shannon a montré que chez le chien de mer quand la concentration plasmatique baisse, l'excrétion de créatinine augmente (notamment cinq fois plus que le xylose, avec des taux plasmatiques inférieurs à 7 mgr. 5 o/o).

De même, après l'injection de phlorizine, l'excrétion de créatinine par rapport au xylose s'abaisse du sextuple alors que le chiffre de ce dernier ne baisse pas (Jolliffe et Chasis).

Tous ces faits sont en faveur d'une *sécrétion au moins partielle* de la *créatinine par les tubules.*

Il paraît difficile d'accepter ici l'opinion de Brandt Rehberg.

Cet auteur, tout en constatant que chez l'homme et les singes supérieurs l'élimination de la créatinine peut être de 10 à 50 o/o plus élevée que celle de l'inuline, n'admet pas que la créatinine soit sécrétée par les tubules ; il fait intervenir une substance hypothétique qui donnerait des réactions identiques à la créatinine et qui expliquerait ces différences.

Le mode d'exploration de Rehberg basé sur l'étude de la créatinine est donc à rejeter.

2° *Basée sur l'excrétion des sucres non métabolisés* (Homer W. Smith). — Les sucres non métabolisés (xylose et *sucrose*) (1) ont été étudiés, en ce qui concerne leur élimination urinaire, chez le *Squalus acanthus* ou chien de mer.

Clark et Smith montrent que le xylose est abondamment excrété par le *Squalus* et les poissons à glomérules.

Par contre, ni le xylose, ni le sucrose ne sont éliminés par le rein des poissons aglomérulés (Jolliffe, Clarke et Smith, Clark).

On peut déduire de ces faits que le glucose est excrété par le glomérule et réabsorbé par les tubules, le xylose et le sucrose sont excrétés par le glomérule mais non réabsorbés par les tubules.

Chez le chien (Jolliffe, Shannon et Smith), l'excrétion de créatinine est supérieure à celle de xylose et de sucrose (2).

Chez l'homme le xylose et le sucrose ne doivent être ni *sécrétés* ni *réabsorbés* (Keith Power et Peterson, Chasis, Jolliffe et Smith).

Chez le chien et chez l'homme, il existe une constance nette dans le

(1) Il nous paraît difficile d'admettre que le sucrose par exemple n'est pas métabolisé dans l'organisme.

(2) Chez le chien White et Monaghan n'ont pas trouvé d'identité complète entre l'excrétion des divers sucres inertes admise par Joliffe, Shannon et Smith ; l'excrétion de créatinine est de 25 à 95 o/o plus forte que l'excrétion de xylose et de 15 à 50 o/o plus élevée que l'excrétion de sucrose.

rapport entre l'excrétion d'urée et l'excrétion de xylose, sous diverses conditions.

Quand il y a sécrétion normale, le rapport $\frac{\text{urée}}{\text{xylose}}$ est de 0,5 ; avec une diurèse modérée il est de 0,7. Dans les fortes diurèses, Rehberg admet qu'une partie de l'urée serait réabsorbée.

Smith conclut que la créatinine n'est pas un indice exact de la filtration glomérulaire, que le *xylose* et le *sucrose* représentent mieux le fonctionnement glomérulaire avec certaines réserves résultant des travaux de Richards, Westfall et Bott, qui utilisèrent l'inuline. Ils constatent que l'inuline n'est pas excrétée par le rein aglomérulé ; chez le chien normal, à des diurèses modérées ou élevées elle est approximativement égale à celle de la créatinine et nettement plus élevée que celle du xylose. Shannon, chez le chien de mer et chez l'homme, fait les mêmes constatations.

Il résulterait de ces faits que l'inuline ne pouvant être sécrétée par le rein des mammifères, on doit admettre qu'une partie du xylose filtrée est réabsorbée.

Dans ces conditions, le test xylose proposé par Smith pour remplacer le test créatinine est également défectueux.

II. — EXPLORATION DE LA FONCTION TUBULAIRE

a) Imperméabilité des tubules, déterminée par la comparaison de l'excrétion de l'urée et de l'excrétion de la créatinine.

Une concentration de créatinine normale avec une urée très diminuée permet de conclure à une rétrodiffusion abondante de l'urée dans des tubules dilatés ;

b) Réabsorption des substances à seuil, en partant des chlorures : en comparant l'excrétion chlorurée avec le taux chloruré sanguin ;

c) Étude cryoscopique des urines (Koranyi, Claude et Balthazard) combiné au dosage des chlorures.

II

THÉORIE NE FAISANT JOUER QU'AU TUBE URINAIRE SEUL UN ROLE SÉCRÉTEUR DE L'URINE

Le glomérule n'a qu'un simple pouvoir d'organe propulseur : l'élément sécrétoire est exclusivement constitué par certains segments des tubes rénaux.

Cette théorie qui fait du glomérule un organe pulsatile a été proposée

par Lamy et Mayer ; et le rôle sécrétoire exclusif des tubules a été défendu par Lamy, Mayer et Rathery qui se basent sur toute une série de recherches d'histo-physiologie.

a) Rôle du glomérule : Propulseur. *Le glomérule est un organe uniquement propulseur :*

1° Lamy et A. Mayer (1) signalent que le rein est l'organe de l'économie dont les battements sont les plus marqués ; aucun n'a un pouls capillaire aussi ample. Cette amplitude du pouls rénal est variable. Parfois elle est grande, sans que la diurèse soit abondante. Si alors on provoque une hypersécrétion, l'amplitude ne change pas. Par contre, il n'y a jamais simultanéité d'une faible amplitude du pouls rénal et d'une polyurie. Quand le rein bat peu et qu'on provoque une polyurie, l'amplitude des battements s'accroît. Cette amplitude du pouls capillaire appartient en propre au rein ;

2° Les battements caractéristiques proviennent de la structure si particulière du rein, au point de vue de sa vascularisation ;

3° Le glomérule ne subit aucune modification de volume, d'aspect, de structure au cours des polyuries provoquées, soit avant, soit pendant la polyurie (Lamy, Mayer et Rathery). Sans doute dans les coupes les glomérules sont de taille différente ; mais on peut admettre que la coupe passant par des segments différents des glomérules, il peut en être sur une même coupe qui sont sectionnés en des points très divers.

De plus, on parle toujours de membrane glomérulaire ; or pour beaucoup d'auteurs il n'existe pas de membrane continue à la surface des anses glomérulées ;

4° Le glomérule est un organe pusatile, une « sorte de cœur périphérique » qui bat continuellement à l'extrémité du tube urinifère qui est long, fin, capillaire. Ses battements, ses mouvements de va-et-vient deviennent des mouvements de piston qui, à chaque instant, poussent le liquide urinaire dans les tubes et favorisent son cheminement en surmontant le frottement et l'attraction capillaire du tube. Le rein en tant que glande éliminatrice, doit expulser aussi rapidement que possible son produit de sécrétion : d'où l'utilité de cet appareil pulsatile. Cette fonction mécanique est le principal rôle du glomérule et non pas la sécrétion de l'eau ;

5° Le glomérule n'est pas indispensable à la sécrétion urinaire, jamais il n'existe tout seul sans épithélium glandulaire. Toutes les fois qu'il existe, il est placé au fond de tubes dont les parois sont glandulaires. Certains poissons lophobranches (Hippocampes, Syngnathes), ont des tubes urinifères sans glomérule. Chez les cyclostomes (lamproies) et les ophidiens (vipères), les glomérules n'existent que dans la proportion d'un pour plusieurs tubes ; une partie des tubes se termine en cul-de-sac ;

(1) *Journ. Phys. et Path. gén.*, 1906

6° Dans certaines organisations animales, il existe un appareil mécanique (flamme vibratile des Arthropodes, cœur des lamellibranches) près du fond des tubes, destiné à mobiliser le liquide sécrété ;

7° André Mayer fait remarquer que si le glomérule est un organe de dialyse pour tout le liquide urinaire, il a une forme bien irrégulière. Lorsque dans l'organisme il doit se faire un grand transit de liquide ou de gaz on voit toujours s'étendre au maximum la surface des capillaires par où se fait le transit : ici, au contraire, le dispositif est tel que la surface est réduite au minimum ;

8° Le rôle pulsatile est analogue à celui des mouvements des villosités intestinales (Verzàr). Or si de tels mouvements sont normaux dans l'intestin, ils doivent l'être aussi dans le rein ;

9° Quand on établit une circulation artificielle dans le rein isolé, A. Mayer et Lamy ont montré que la quantité de liquide recueilli est différente si on établit une circulation continue ou une circulation avec pulsation. Bayliss et ses collaborateurs ont confirmé le fait.

Cushny repousse ce rôle du glomérule en mettant en avant des arguments peu solides : il considère que les tubules n'étant pas rigides la pompe manque de valve et que la pulsation du glomérule ne peut pas faire progresser le liquide mais seulement déterminer de légères oscillations de ce dernier dans les tubes ; l'objection ici ne porte vraiment pas.

Brodie, en 1914, tout en considérant le glomérule comme sécrétant accepte son rôle propulseur du liquide le long des tubes urinaires.

b) Rôle des cellules des tubes urinaires : Sécrétoire. *Les cellules des tubes urinaires présentent des modifications en rapport avec la sécrétion.*

Lamy et A. Mayer (1), après avoir établi que les cellules rénales accomplissent un travail *actif*, *variable* et *électif*, étudient les facteurs de la sélection positive et négative. Parmi les premiers, ils signalent l'action de certains agents pharmacologiques (Ascher et Michaud) ; sous leur influence la concentration d'un corps déterminé augmente dans l'urine bien qu'elle n'augmente pas dans le sang ; inversement la quantité d'un élément, par exemple NaCl, diminue dans l'urine et reste constante dans le sang.

Lamy, A. Mayer et Rathery recherchent les modifications histologiques du rein au cours des polyuries provoquées (2), de l'élimination de l'eau et des cristalloïdes (3). A. Mayer et Rathery notent l'histophysiolo-

(1) *Soc. Biol.*, 1905-1906 ; *Journ. Phys. et Path. gén.*, 1905-1906.
(2) *Soc. Biol.*, mars et mai 1906.
(3) *Journ. de Phys. et Path. gén.*, 1906.

gie de la sécrétion urinaire chez le poulpe (1), chez le rat (2), le lapin (3), le tupinambis teguixin (4). Ils font enfin une étude d'ensemble de l'histo-physiologie de la sécrétion urinaire chez les mammifères (5). Ils arrivent à cette conclusion que les modifications de structure résultant de la sécrétion sont *surtout marquées au niveau des tubes contournés*. Le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel et la branche ascendante de l'anse de Henle présentent certaines modifications, mais moins intenses (dilatation tubulaire, vacuoles, augmentation de volume des grains fuchsinophiles). Les tubes collecteurs sont à peine modifiés ; on note dans les grandes hypersécrétions une augmentation de la lumière de ces tubes, une certaine raréfaction des petites granulations fines des cellules et parfois des vacuoles (fig. 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

Au *niveau des tubes contournés*, on peut discerner trois stades, suivant l'activité de la diurèse.

Premier stade. — Déroulement des tubes contournés, décollement des brosses, multiplication de petites vésicules sus-nucléaires.

Deuxième stade. — Aplatissement des cellules, écartement des tubes et augmentation des espaces intertubulaires, disparition des stries de Heidenhain, essaimage des granulations.

Troisième stade. — Maximum de l'abaissement du protoplasma et de l'écartement des tubes, vacuolisation complète du protoplasma.

Ces modifications sont *temporaires*, elles ne sont aussi marquées que dans les grandes polyuries provoquées.

Si on examine les reins des *polyuries moyennes*, on se rend parfaitement compte du fonctionnement insulaire ; tous les tubes ne fonctionnent pas simultanément et ne se trouvent pas au même stade de la sécrétion.

Il est intéressant de rapprocher cette *alternative fonctionnelle* des tubes de la *disposition insulaire* que prennent les lésions expérimentales du rein (Voir Néphrites expérimentales).

c) *Rôle des capillaires et des espaces intertubulaires*. — Les capillaires en lacis entourent les tubes qui ne sont pas intimement en rapport avec les tubes sécréteurs ; il existe là un espace virtuel qui s'élargit énormément au cours des polypries.

(1) *Soc. Biol.*, 30 juin 1906.
(2) *Soc. Biol.*, avril-mai 1907.
(3) *Soc. Biol.*, juillet 1907.
(4) *Journ. anat. et phys.*, 1909.
(5) *Arch. anat. micr.*, 1909.

MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION

La sécrétion urinaire se ferait pour A. Mayer et Rathery en deux temps :

Dans un premier temps, il y aurait *transsudation de liquide du sang vers les espaces intertubulaires* à travers les capillaires rénaux.

Dans le second temps, le liquide transsudé, *élaboré par les cellules*, deviendrait l'urine et serait rejeté dans le tube urinifère.

Le liquide sécrété dans les tubes y cheminerait vers le dehors grâce surtout aux mouvements de piston que font, à chaque pulsation, les glomérules placés à l'extrémité du tube.

Le tube rénal puiserait donc dans les capillaires les éléments constitutifs de sa sécrétion ; ceux-ci traverseraient la membrane basale, pénétreraient à l'intérieur de la cellule, et seraient éliminés à travers la bordure en brosse sans la dilacérer. On retrouve les différents stades de cette élimination en étudiant le processus d'élimination des matières colorantes (Turchini). Si, au cours des néphrites chroniques, ce processus tubulaire se trouve entravé, cela proviendrait sans doute du développement du tissu conjonctif péritubulaire, modifiant les conditions de perméabilité de la membrane basale, éloignant le tube rénal de l'endothélium vasculaire (Braïtzeff). Sans doute, nous ignorons encore à peu près totalement par quel mécanisme la cellule rénale extrait du sang certaines substances et leur fait subir, soit une concentration, soit une déconcentration. Il peut parfaitement s'agir d'un processus physico-chimique ; et nous rappellerons à ce sujet les travaux d'Ambard et Schmidt concernant le rôle de l'ion H dans ce qu'on appelle la position des seuils des bases minérales.

CONCLUSIONS

Il semble bien démontré aujourd'hui, ainsi que Pol Gérard et André Mayer l'ont montré à la Xe Réunion de l'Association des Physiologistes, 16-19 août 1936, que la théorie de Cushny ne *peut plus être admise dans son intégralité. Le tube contourné est doué du pouvoir sécréteur* ; presque tous les auteurs sont ici d'accord. A notre avis, non seulement on ne peut pas dire avec Govaerts que la théorie de Cushny est aujourd'hui définitivement démontrée et acquise, c'est le contraire qu'il faudrait écrire car bien des travaux récents semblent concorder pour mettre en doute le rôle au moins exclusif du glomérule et montrer la réalité du rôle sécrétoire du tubule. Le différend subsiste en ce qui concerne le rôle du glomérule d'une part et le pouvoir résorbant des tubes.

LES GLOMÉRULES, pour certains auteurs, sont des ultra filtres, ils éliminent au même taux où ils existent dans le sang, pour Cushny, les

différents composants de ce dernier, sauf l'albumine. Ici encore, l'interprétation donnée par Cushny semble critiquable car comme l'a montré L. Brull, la membrane glomérulaire ne se comporte pas comme un simple ultra-filtre.

Si les *expériences de Richards* avec la micro-pipette de Barber, recueillant l'*urine provisoire*, semblent donner à la théorie de Cushny de prime abord une base sérieuse, les objections d'André Mayer doivent être retenues : l'asphyxie provoquée par les manipulations change totalement la perméabilité des tissus aux liquides.

Par contre, l'étude des animaux aglomérulaires, vient apporter un solide appui concernant la possibilité de sécréter de l'urine avec des reins sans glomérule.

On a dit que la sécrétion n'était pas identique ; André Mayer insiste à nouveau sur les conditions précaires dans lesquelles se trouvent le plus souvent les animaux expérimentés ; la simple asphyxie donne lieu à une hypersécrétion notable. Il rappelle les expériences de Marshall, Grafflin, de Salze et Smith effectuées dans des conditions expérimentales parfaites sur le lophius piscatorius et l'opsanus tau, poissons aglomérulaires chez lesquels on a pu obtenir une sécrétion urinaire identique à celle des animaux possédant des glomérules rénaux.

Verne (1), étudiant le rein des poissons lophobranches, rein sans glomérule, émet les conclusions intéressantes suivantes :

a) L'excrétion urinaire (partie liquide, comme substances dissoutes) est faite en totalité au niveau des canalicules urinaires. Le rein sans glomérule peut donc sécréter l'urine.

Cependant il pense que chez les mammifères, chez les animaux ayant un glomérule, celui-ci doit intervenir sur la sécrétion aqueuse, bien que certainement le tube contourné sécrète également de l'eau. Il admet que les reins sans glomérules sont riches en CO^2 par suite de leur circulation veineuse ; or, Lillie a montré que la perméabilité cellulaire était plus grande dans un milieu riche en CO^2. Cet argument de Verne n'est pas, à notre avis, suffisamment démonstratif.

b) La cellule rénale ne résorbe pas, comme le veulent Ludwig et Cushny, mais *sécrète* ; les mitochondries présentent des modifications structurales, aussi bien dans les cellules sécrétantes à bordure en brosse que dans celles qui n'en présentent pas.

c) Chez les poissons lophobranches sans glomérules, le bleu de méthylène s'élimine par les cellules ; par contre, le carmin d'indigo et les sels de fer n'ont pu être éliminés par le rein. Il en conclut que c'est peut-être le glomérule qui intervient dans l'élimination de ces corps. Il fait remarquer cependant que Stieglitz a observé l'élimination du fer par les tubes contournés.

Pol Gérard reconnaît que les travaux de l'école américaine sur l'élimination urinaire chez les poissons aglomérulaires dont le néphron est

(1) *Arch. anat. microscopique*, t. XVIII.

réduit au seul segment à brosse, ont montré que ces reins sécrètent. L'urine de ces téléostéens est un peu moins abondante que celle des poissons glomérulaires : 4 centimètres cubes d'urine par kilogramme et par jour pour le myoxocephalus glomérulaire ; 2 cm³ 5 d'urine par kilogramme et par jour chez l'opsanus aglomérulaire (1). La composition est sensiblement identique : on y retrouve au même taux : créatinine, créatine, sulfate, magnésium (2) ; ils éliminent le rouge phénol et le carmin d'indigo en les concentrant. Il s'agirait là d'un processus sécrétoire vrai dans lequel la dimension moléculaire ne joue pas de rôle. Ces reins sont imperméables au sucrose et au xylose (Joliffe, Clarke et Smith).

Le tube contourné seul ici sécrète l'urine, mais Pol Gérard, tout en reconnaissant le fait, se refuse à le transférer chez les mammifères. On en voit difficilement les raisons : car il accepte parfaitement l'homologation d'autres phénomènes survenant chez les animaux et qui semblent en faveur de la théorie : filtration-réabsorption.

Les TUBES CONTOURNÉS *sont doués de pouvoir sécréteur*. Sont-ils *doués également de pouvoir de résorption?*

Le problème physiologique à résoudre est essentiellement le suivant. Le rein puise dans le sang les éléments de l'urine, il les choisit et les concentre à des taux différents. Cette inégale concentration peut s'expliquer :

a) Soit par une sécrétion élective des tubules ;

b) Soit par une résorption également élective de ces mêmes tubules.

Or André Mayer fait justement remarquer que pour expliquer ces phénomènes de concentration, beaucoup d'expérimentateurs ont utilisé les *batraciens*. Or le rein des batraciens *ne concentre pas* et le « pouvoir de concentrer » au moins du rein n'est pas une (Adolph) propriété également répartie dans tout le règne animal ; les poissons (Marshall) ne la possèdent pas, de même les batraciens (Adolph, Rey) (3). Chez la grenouille, ce dernier auteur a montré que pour une grenouille placée dans l'eau, c'est la peau et non le rein qui règle les échanges d'eau. Cette faculté ne prend d'importance que chez les homéothermes, or cette faculté est inégalement répandue entre les mammifères : l'urée est concentrée 3 fois chez le lapin, 60 fois chez le chien, SO^4 6 fois pour le lapin, 100 fois pour le chat ou le chien.

De plus il existe une électivité dans cette concentration, le rein concentre inégalement les différentes substances : 75 fois la créatine,

(1) GRAEFLIN. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1931, t. XLVIII, p. 97.

(2) MARSHALL. *Physiol. Reviews*, 1934, p. 14 ; *Journ. all. and comm. Physiol.*, 1932, p. 1 ; GROLLMANN. *Journ. Biol. Chem.*, 1929, p. 81.

(3) Crane ne partage cependant pas les idées précédentes, si NaCl et les bicarbonates ne sont pas concentrés, les phosphates le seraient 6 fois, l'urée serait également plus concentrée que dans le sang, fait du reste contredit par Walcker et Elson.

90 fois le SO^4, 60 fois l'urée, 12 fois l'acide urique, etc., 16 fois le PO^4, 7 fois le K, 2 fois le Cl, 2 fois le Ca et le Mg ; le Na reste au même taux. Il ne s'agit donc plus là d'une résorption d'eau, et cette électivité est absolument contraire à la théorie purement physique de Cushny.

D'après Cushny et les auteurs allemands, il y aurait Ruckresorption : « On me dit, écrit André Mayer, que l'eau coule à l'envers. Je soutiens qu'elle coule à l'endroit, comme pour une glande ; des capillaires vers les espaces intertubulaires et de ceux-ci à travers les cellules vers la lumière des tubules ».

Que les tubes contournés puissent résorber certaines substances (en particulier des substances étrangères à l'organisme) nous ne pouvons pas le nier, notamment après les belles recherches de Pol Gérard et Cordier qui ont démontré le mécanisme du phénomène ; mais ce phénomène qui existe dans les espèces étudiées par les auteurs précédents doit-il être généralisé dans toutes les espèces animales ? De plus suffit-il à expliquer à lui seul le mécanisme de la sécrétion normale.

NOUS NE LE PENSONS PAS.

Nous estimons la théorie proposée par André Mayer et Lamy comme plus vraisemblable et plus acceptable.

Elle a pour nous le gros avantage de ne pas donner de la sécrétion rénale un mécanisme entièrement différent de celui des autres glandes de l'organisme. Puisque dans les autres théories, notamment dans celle de Cushny, on en est bien obligé de reconnaître que le tubule rénal possède des propriétés spéciales inexplicables par les simples lois de la physique, pourquoi admettre comme mécanisme de sécrétion normale ce mécanisme de réabsorption si contraire à ce que nous voyons dans l'organisme pour les autres sécrétions, réabsorption exigeant un travail perdu considérable de simple filtration.

Presque toutes les expériences des auteurs américains ont été faites chez la grenouille ou chez des amphibiens et les auteurs mettent moins de certitude à conclure de la grenouille à l'homme que bien des lecteurs qui veulent trop vite généraliser. Or il n'est nullement prouvé que la sécrétion urinaire du poisson, du batracien, même du lapin, soit la même que celle de l'homme. C'est même le contraire qui a été démontré. Prenons par exemple les expériences de Burgess, Harvey et Marshall, elles indiquent dans le mode d'action de l'extrait hypophysaire sur la sécrétion urinaire des mécanismes très différents suivant les animaux ; pour les uns il y a action glomérulaire, pour les autres action tubulaire.

Soyons prudents dans nos conclusions et si les très ingénieuses expériences de l'école américaine nous font songer à de délicats travaux d'horlogerie pour lesquels nous admirons l'habileté des ouvriers, nous ne pouvons pas oublier que bien des conclusions physiologiques de la plus haute importance sont tirées d'examens de traces seulement de liquide sécrété.

LES ÉLIMINATIONS RÉNALES

LOIS NUMÉRIQUES

L'étude systématique des éliminations rénales a fait l'objet, dans ces dernières années, d'un grand nombre de travaux qui ont modifié considérablement les notions anciennes. Il est juste de mettre ici à part les recherches d'Ambard (1) qui constituent une des œuvres les plus originales et les plus importantes parues dans ces vingt-cinq dernières années touchant la physiologie du rein.

TYPES D'ÉLIMINATION RÉNALE

Il existe trois types d'élimination rénale :

1° Les éliminations par *effraction* : processus qui n'est pas physiologique mais qui doit entrer en ligne de compte dans l'interprétation de certains résultats expérimentaux : la rupture d'un vaisseau ou d'un lymphatique par exemple détermine de l'hématurie ou de la chylurie ;

2° Les *éliminations par diffusion* : il s'agit là d'un processus physiologique ; le rein laisse passer les substances contenues dans le sang, sans qu'à aucun moment elles *présentent une différence de concentration dans le sang et dans l'urine* ; le rein se comporte comme *une membrane inerte* ;

3° Les éliminations par *sécrétion*. Le rein fait ici *acte de glande* : il extrait du sang un certain nombre de substances et il les élimine par l'urine à un taux de concentration différent.

Dans ces trois types d'élimination, nous constatons que le rein, contrairement au foie, par exemple, ne forme aucun élément nouveau ; toutes les substances qu'il élimine sont contenues dans le sang. Nous ne ferons exception que pour l'acide hippurique et en grande partie pour l'ammoniaque.

(1) L. Ambard. *Physiologie normale et pathologique des reins*, 1re, 2e et 3e éditions, 1914-1920-1931 ; *Étude des lois numériques de la sécrétion rénale.*

L. Ambard admet à côté de ces trois grands types d'élimination, une élimination par *translation* « dont nous ne connaissons qu'un représentant et qui est une substance sans doute colloïdale : l'amylase » (1).

Enfin nous verrons que pour l'acide urique il considère qu'il s'agit là également d'un mode d'élimination très spécial.

Nous étudierons dans ce chapitre les éliminations en elles-mêmes sans préjuger du mécanisme intime de ces éliminations. C'est dire que nous ne reviendrons pas sur les théories que nous avons longuement étudiées dans le chapitre précédent : concernant la filtration, la réabsorption et la sécrétion.

ÉLIMINATIONS PAR DIFFUSION

Grehant (2), Overton (3), Nicloux et Nowicka (4), Nicloux et A. Placet avaient les premiers entrevu la question de l'élimination par diffusion par le rein en ce qui concerne l'alcool éthylique et l'alcool méthylique ; en 1914, Ambard (5) puis Widmark (6), reprenant les expériences de Nicloux, arrivaient aux conclusions suivantes : la teneur en alcool éthylique est identique dans le sang et dans l'urine lorsque la sécrétion urinaire augmente du fait d'une polyurie artificiellement provoquée, le taux d'alcool reste *identique* dans l'urine, contrairement à ce qui existe pour les éliminations par sécrétion.

Chabanier (7) (avec Ibarra Loring) reprit cette étude et aboutit aux conclusions suivantes :

Substances éliminées. — Les substances qui sont éliminées par diffusion sont :

Alcool éthylique ;
Alcool méthylique ;
Alcool propylique ;
Éther acétique (acétate d'éthyle) ;
Acétone.

Quant au chloroforme, les résultats ne sont pas probants.

Les corps diffusés seraient tous pour Overton et Ambard des *solvants des lipoïdes* contrairement aux corps sécrétés. La différence n'est donc pas purement chimique ; certains alcools comme la glycérine sont sécrétés ; elle serait donc surtout chimico-physique.

(1) *Scalpel*, n° 30, 1923.
(2) *Traité de l'alcool éthylique*, *C. R. Soc. Biol.*, 1903.
(3) Overton. *Handbuch d. Phys. d. Menschen de Nagel*, 1907, t. II, p. 889.
(4) Nicloux et Nowicka. *Journ. Phys. et Path. gén.*, 1912, p. 297.
(5) Ambard, mai 1914.
(6) Widmark. *Arch. Scand. d. Phys.*, 1916, t. XXXIII, pp. 85-97 (envoyé en juillet 1914).
(7) *Thèse Paris*, 1917 ; *Arch. urolog. Necker*, t. II, fasc. 1.

Conséquences de la diffusion. — La sécrétion par diffusion présente certaines conséquences importantes.

1° La quantité de substances éliminées est *strictement proportionnelle* à la quantité d'urine émise. Contrairement à ce qui existe pour l'urée, par exemple (substance sécrétée) qui en cas de polyurie présente un taux urinaire plus ou moins abaissé, les substances diffusées conservent un taux dans l'urine *identique* quel que soit le volume d'urine émise ; toute polyurie s'accompagnera nécessairement d'une augmentation de l'élimination de la substance en cause ;

2° L'examen de l'urine renseigne *exactement* sur la composition du sang dans ces différentes substances ;

3° L'élimination de ces substances par le rein est *absolument indépendante* de l'état fonctionnel du rein vis-à-vis des autres substances éliminées (Ambard et Chabanier).

Comme l'écrit Ambard, « l'alcool ignore la néphrite ». En cas de lésion rénale, les substances sécrétées sont plus ou moins bien excrétées, les substances diffusées le sont au contraire toujours et constamment de la même façon. On pourrait cependant imaginer qu'une très forte sclérose rénale, modifiant si complètement la structure normale de l'organe, puisse également modifier l'élimination par diffusion ; si le fait émis par Ambard est exact, il y a là quelque chose de vraiment anormal.

Le phénomène de la diffusion est donc entièrement différent de celui de la sécrétion. Existe-t-il des substances intermédiaires qui n'obéissent ni à la loi de la diffusion, ni à celle de la sécrétion ? « Pour le moment nous ne connaissons pas de ces substances intermédiaires. Entre la diffusion et la sécrétion le rein fait un saut brusque. » (Ambard.)

Il est tout à fait remarquable de constater ces différences essentielles dans la sécrétion urinaire. Pourquoi pour certaines substances le rein reste-t-il comme inerte ? Pourquoi pour d'autres intervient-il par un processus sécrétoire complexe ? Le fait de sélectionner ainsi les substances qu'il a à éliminer constitue déjà en lui-même une véritable manifestation de travail « intelligent » ; on ne saurait l'oublier.

Il serait inexact également de considérer que dans l'élimination par diffusion le rein est *inerte*. Le fait de laisser passer ces substances constitue déjà une manifestation d'activité. Le rein ne laisse pas passer toutes les substances ; certaines pour Cushny sont retenues dans l'organisme et ne sont même pas éliminées par diffusion.

ÉLIMINATIONS PAR SÉCRÉTION

L'élimination par sécrétion se caractérise par ce fait que le rein élimine une substance dans l'urine à un degré de concentration différente de celui qu'elle présente dans le sang.

En général cette différence se chiffre par un taux plus élevé de cette substance dans l'urine que dans le sang ; comme le fait remarquer Ambard « si la concentration permet de conclure à la sécrétion, inversement on ne peut pas dire qu'en l'absence de concentration, il y ait nécessairement absence de sécrétion. La concentration qui est une bonne caractéristique de la sécrétion, n'est cependant qu'une caractéristique contingente ».

ÉTUDE COMPARATIVE DES CONCENTRATIONS DANS LE SANG ET L'URINE

Si nous jetons un regard sur les concentrations des différentes substances dans le sang et dans l'urine, nous constaterons immédiatement des différences notables. Il suffit de se reporter au tableau que nous avons donné, page 598.

La quantité respective d'eau et de solides totaux subit des modifications beaucoup plus considérables dans l'urine que dans le sang sous l'influence des changements de la diurèse ; lorsque l'eau est absorbée en très grande quantité, le taux des solides peut tomber dans l'urine à 1 o/o ; le phénemène inverse se produit lorsqu'on réduit la quantité d'eau ingérée ; il y a presque toujours assez d'eau cependant pour maintenir les solides en solution ; la principale exception, dans les conditions de vie normale, concerne l'urine d'herbivore (sels insolubles des métaux alcalino-terreux).

La différence essentielle qui paraît exister entre la composition du sang et celle de l'urine réside dans ce fait que le sang renferme des protides et des colloïdes en grande quantité, tandis que les substances solides de l'urine sont constituées presque exclusivement de sels et de petites molécules organiques.

La concentration moléculaire, c'est-à-dire le nombre total de molécules dans une quantité donnée de fluide est beaucoup plus élevée dans l'urine que dans le sang chez les individus normaux. Le point cryoscopique du plasma est presque constamment $\Delta = -0,56$, alors que le Δ urinaire peut osciller de $-0,07$ à $-5°$, chiffres extrêmes.

Le rein *choisit* donc dans le sang certaines substances qu'il excrète à des taux différents de ceux existant dans le plasma. Certaines substances sont *retenues*, d'autres sont *excrétées*, d'autres enfin, normalement, sont *retenues* et ne sont *éliminées* que sous certaines circonstances que nous étudierons plus loin (lorsqu'elles atteignent anormalement dans le plasma un certain taux par exemple).

Pour Gamble, Mc Khann, Butler et Tuthrel, le besoin en eau pour l'excrétion de l'urée est beaucoup plus faible que le *besoin en eau* pour l'excrétion des différents sels ($NaCl$, KCl, CO^3KH) ; le besoin en eau

pour un mélange à quantités égales d'urée et de sels est le même que pour quantité équivalente d'urée seule.

L'*urée* s'élève dans l'urine humaine à des taux qui dépassent rarement 4 à 5 o/o, mais chez certains carnivores elle peut atteindre 10 à 15 o/o.

L'*acide urique* est également concentré dans l'urine, mais l'étendue de cette concentration varie grandement ; elle est remarquable chez les oiseaux où elle atteint 0,01 o/o dans le plasma et acquiert dans l'urine une très haute concentration ; toute augmentation dans le volume de l'urine de l'oiseau est accompagnée d'une augmentation de la quantité totale d'acide urique excrété ; mais la quantité d'eau s'élevant beaucoup, le pourcentage urinaire tombe (Robertson).

La *créatinine* est également à un taux plus élevé dans l'urine et il semble que le rein la concentre plus intensément même que l'urée.

Le *Na* peut subir dans l'urine des modifications importantes tenant soit à la nourriture, soit à des états pathologiques ; il peut s'élever très exceptionnellement à 2 o/o ou même disparaître complètement ; il varie relativement peu dans le plasma.

Le *K* est concentré à travers son passage dans le rein à un taux varié, mais il est en général présent dans l'urine à un taux plus élevé que dans le plasma. Le rein paraît concentrer le K beaucoup plus régulièrement que le Na.

Le *AzH*[3] présente dans l'urine une concentration beaucoup plus élevée que dans le plasma ; il semble que l'étendue de sa concentration n'est excédée seulement que par celle de l'urée et des sulfates ; en réalité, nous verrons que l'ammoniaque est *sécrétée* par le rein lui-même. Elle ne doit donc pas être comprise dans ce groupe.

Le *Ca* et le *Mg* ne présentent que de légères modifications de concentration : Cushny fait remarquer que la plus grande partie du Ca et du Mg du plasma étant liée aux protides et autres colloïdes échappe au travail du rein.

L'ion *Cl*, de même que l'ion Na et souvent dans les mêmes conditions présente des variations de concentration très étendues dans l'urine : il peut s'élever de 2 ou 3 o/o ou tomber à 0. Cependant le taux de Cl dans l'urine ne peut être pris comme indiquant la quantité de Na présent, car une proportion variable de Cl est combinée avec K et comme l'excrétion de K diffère grandement de celle de Na, il est erroné d'exprimer les résultats de Cl en NaCl comme on le fait fréquemment.

Les *phosphates* et les *sulfates* sont concentrés dans l'urine dans des proportions assez semblables à celle de l'urée, mais de nouveaux travaux seraient à faire sur la question.

En résumé l'urée, les phosphates et les sulfates sont beaucoup plus concentrés dans l'urine que dans le plasma, l'acide urique et le K

viennent ensuite. Quant à Na et Cl ils montrent des modifications relativement petites. Enfin le glucose et les colloïdes ne passent pas normalement dans l'urine (1).

LES RAPPORTS ENTRE L'ÉTAT DE L'URÉE SANGUINE ET DE L'URÉE URINAIRE

Nous distinguerons trois types de rapports utilisés en clinique :

1° La *constante uréo-sécrétoire d'Ambard* ;
2° Le *coefficient urea clearance de Van Slyke* ;
3° Le *rapport uréique hémato-urinaire de Cottet.*

LA CONSTANTE URÉO-SÉCRÉTOIRE ET LES LOIS D'AMBARD

Ambard, avant d'établir la constante uréo-sécrétoire, a fait une étude très complète de la concentration maxima et des débits. Il aborde ensuite l'étude de la constante.

Ces recherches d'une importance capitale sont à la base même de l'étude des éliminations rénales. On peut dire que toutes les recherches ultérieures parues sur la question ne font que compléter les travaux d'Ambard comme l'a fort bien écrit Van Slyke, sans rien leur enlever de leur valeur.

Pour bien comprendre la constante uréo-sécrétoire, il faut exposer tout d'abord les lois établies par son auteur et définir auparavant les concentrations maxima et les débits.

I. — CONCENTRATION MAXIMA

La *concentration* d'une substance dans un solvant est la quantité de cette substance dissoute dans un volume déterminé du solvant ; cette unité sera pour nous le *litre* (d'autres auteurs et principalement les Allemands donnent 100 centimètres cubes).

Ambard a très justement fait remarquer que la concentration d'une substance dans l'urine, à un moment déterminé, dépendait de multiples contingences (eau ingérée, composition du régime, etc.).

Aussi a-t-il proposé avec Papin pour l'étude du fonctionnement rénal la concentration la plus forte sous laquelle le rein peut éliminer la substance en cause qu'il a dénommée *concentration maxima.*

Nous étudierons la concentration maxima :

(1) Certaines réserves sont à faire ici.

1° *Isolément* pour chacun des corps renfermés dans l'urine, celle-ci étant hypothétiquement considérée comme renfermant ce seul corps ;

2° *Simultanément* pour les différents corps.

Nous verrons aussi l'influence réciproque que peuvent avoir l'une sur l'autre les diverses concentrations maxima.

A. — *CONCENTRATION MAXIMA DE L'URÉE*

TECHNIQUES DE RECHERCHE

1° ***Chez le chien.*** — Ambard et Papin utilisent la technique suivante (1) :

40 grammes de viande crue par kilogramme sont donnés au chien. Eau à volonté. On la met dans un bocal cylindrique de verre d'une grande dimension et rempli seulement au tiers de sa hauteur (pour éviter les projections). Mettre au fond du bocal devant renfermer les urines du thymol ou du fluorure de sodium.

Prendre des chiens de 10 kilogrammes (pour que les erreurs résultant d'évaporation de l'urine se répartissent sur un volume d'urine assez considérable).

On analyse chaque jour l'urée urinaire et on constate qu'au bout d'un certain temps (quelques jours), les concentrations d'urée restent constantes.

Nous signalerons cependant que dans quelques cas, la concentration uréique subit de très grandes oscillations ; parfois, après être restée constante, elle fléchit tout à coup. Ambard explique ces faits de la façon suivante :

a) Le régime hypercarné provoque chez certains chiens de la diarrhée ; il suffit alors de cesser momentanément le régime carné et de remettre l'animal à la soupe puis de redonner ensuite le premier régime. En général mais non toujours, la concentration remonte à son taux primitif. Ambard émet l'hypothèse d'une néphrite causée par les troubles gastro-intestinaux, mais il ajoute qu'il s'agit là d'une hypothèse non démontrée ;

G. Schaeffer et Mlle Lebreton estiment que lorsqu'on donne de la viande maigre au chien, il ne faut pas dépasser 30 grammes par jour et par kilogramme et qu'il faut ajouter 5 grammes de graisse de porc par jour et par kilogramme.

b) L'existence d'un diabète insipide empêche d'obtenir la concentration maxima par la technique précédente. Ambard propose de supprimer l'eau de boisson pendant quelques jours (on ne peut le faire sans danger chez certains sujets, surtout chez l'homme).

(1) *Arch. Necker*, 1913, t. Ier, fasc. 2.

2° *Chez l'homme.* — Legueu, Ambard et Chabanier (1) ont proposé (2) la technique suivante qui leur a donné d'excellents résultats :

Faire ingérer au sujet chaque jour le coagulum de 3 à 4 litres de lait débarrassé de son sérum et additionné de sucre. Du lait frais est mis à coaguler avec de la présure, puis jeté sur un linge fin. Le coagulum est additionné de sucre en poudre à raison de 30 à 40 grammes par litre de lait. On peut aromatiser à volonté avec de l'eau de fleurs d'oranger ou de la vanille. Le sujet ingère le coagulum sans boire pendant les deux premiers jours, le troisième jour, on lui permet de boire de l'eau par petites gorgées à sa soif.

Au cours de ce régime la concentration maxima de l'urée est atteinte du troisième au quatrième jour, exception faite pour les sujets œdématiés dont les œdèmes seraient en voie de résolution.

La concentration obtenue par cette technique est-elle bien la concentration maxima?

Pour démontrer que la concentration obtenue est bien la concentration maxima Ambard a utilisé les moyens suivants :

1° On injecte à l'animal de l'urée ;

2° On prive le sujet de boisson et on accumule alors l'urée dans le sang ;

3° On augmente le régime carné.

Dans tous ces cas la concentration uréique de l'urine reste identique.

LOIS DE LA CONCENTRATION MAXIMA

Ces lois édictées par Ambard sont les suivantes :

La concentration maxima de l'urée est indépendante de la quantité d'urée éliminée, des autres composants de l'urine simultanément excrétés, de la quantité du parenchyme rénal et du système nerveux.

A. La concentration maxima de l'urée est indépendante de tout facteur qui n'altère pas la qualité du parenchyme rénal.

1° La *concentration maxima de l'urée est indépendante dans de très larges mesures des débits uréiques :* autrement dit la concentration maxima de l'urée est indépendante de la quantité d'urée éliminée.

Cette loi ne peut être considérée comme exacte que dans les sécrétions rénales qui s'opèrent dans les conditions habituelles, chez les sujets sains.

Le sujet ne change pas sa concentration maxima lorsqu'on réduit sa sécrétion uréique à l'extrême, ou qu'on la porte à un très fort débit ; il est aisé de démontrer ce fait en augmentant le régime azoté ; il suffit de donner au sujet une certaine quantité d'urée à ingérer, on ne peut par

(1) *Arch. int. Phys.*, 4 décembre 1909, t. VIII.

(2) La recherche de la concentration maxima au moyen de cette technique en cas de lésion sérieuse du rein n'est pas à l'abri de tout danger.

contre augmenter considérablement la quantité de viande sans provoquer de la diarrhée, et consécutivement, des troubles rénaux. Il est plus difficile de réduire à l'extrême le débit uréique ; si on met le sujet à la diète hydrique pure ou si on lui donne un régime peu azoté mais riche en glucides et en lipides, la quantité d'eau excrétée augmente. Ambard conclut qu'il « nous a été impossible avec des régimes de viande inférieurs à 20 grammes par jour, d'obtenir des concentrations maxima, sauf chez quelques chiens présentant des concentrations maxima très faibles ».

Si on impose au rein des débits uréiques *excessifs*, on voit *survenir un nouveau phénomène ; la concentration maxima fléchit* (1).

Ambard pour réaliser ces débits excessifs a observé qu'il fallait donner de l'eau salée et il a constaté que, pour le rein, le moyen de débiter l'urée en très grandes quantités, était d'abaisser la concentration à laquelle il l'émet. Le tableau suivant, résultant d'expériences diverses, montre dans quelles proportions énormes le rein peut accroître son débit uréique, *à la condition d'abaisser sa concentration urinaire*.

Concentration de l'urée de l'urine 0/00	*Quantité d'urée éliminée à raison de 24 h. par kilogr. de chien*
32,6	45
36	38,2
46,1	21,0
56	13,5
72	9
80	8,2
86	6,8
89,6	6

Il résulte de ces faits :

1° Que le débit uréique augmente plus vite que ne décroît la concentration urinaire ;

2° Que le rapport le plus rapproché entre les débits uréiques et les concentrations infra-maximales est voisin d'un rapport au carré. Ambard en déduit cette loi nouvelle.

Aux concentrations non maximales, les débits sont proportionnels au carré des inverses des concentrations urinaires.

Cette loi se vérifie aisément pour des concentrations sub-limites qui ne sont pas trop faibles ; elle est facile à vérifier pour les débits variant de 1 à 4 ; mais comme le fait remarquer Ambard, elle n'a qu'un intérêt théorique et expérimental et en pratique ordinaire ; elle ne joue guère ;

2° La *concentration maxima de l'urée est indépendante des autres substances, simultanément sécrétées dans l'urine.*

Cette loi édictée par Ambard est pour lui d'une importance capitale, nous verrons qu'elle n'est pas admise par tous les auteurs.

(1) *Journ. Phys. et Path. gén.*, mars 1910.

On peut dire approximativement que l'urée et les chlorures représentent à eux deux les 3/4 de la concentration moléculaire de l'urine ; l'urée à elle seule représente les 2/3 de la concentration moléculaire totale.

Il était donc tout indiqué d'étudier l'influence de l'absorption de NaCl sur la concentration maxima de l'urée ; on pouvait, des résultats obtenus, tirer des conclusions générales pour les autres substances (avec ici des probabilités mais non des certitudes).

Ambard a donc recherché si les concentrations uréiques maxima étaient influencées par une élévation des taux d'excrétion de NaCl. Il a d'abord pratiqué chez un chien dont la concentration maxima uréique était de 80 o/oo des injections sous-cutanées de NaCl ; il faisait ainsi monter l'excrétion des chlorures sans modifier la concentration uréique : mais l'excrétion chlorurée restait faible, 7,17 o/oo. Il utilisa alors une autre technique qui consistait à faire ingérer au chien par la sonde une solution saline de NaCl en très petite quantité (environ 0 gr. 50 à 1 gramme de NaCl par kilogramme) et de ne laisser boire, au chien que de l'eau salée à 40 o/oo. Il a obtenu ainsi une concentration de Cl de près de 24 o/oo dans l'urine. « Or, dans ces conditions, la concentration maxima de l'urée qui était un peu supérieure à 80 o/oo n'était pas modifiée. » Ambard en conclut que ce résultat met donc hors de toute contestation l'indépendance des concentrations de l'urée et des NaCl.

Ambard insiste sur ce fait que « les considérations précédentes ne s'appliquent que dans le cas précis où la sécrétion d'une substance déterminée ne commande pas directement une polyurie rendant impossible le maintien de la concentration maxima d'une autre substance. Quand, par exemple chez un chien, il provoquait une polyurie par injection surabondante de sel, la concentration uréique s'abaissait et il ne pouvait en être autrement. »

Ambard fait remarquer dans la troisième édition de son livre que les expériences avec NaCl ne sont pas décisives car « une ingestion abondante de NaCl qui est nécessaire pour relever le taux du NaCl urinaire altère par elle-même la sécrétion rénale fait sur lequel Rathery a insisté à très juste titre, et notamment le pouvoir de concentrer ».

Il conclut « qu'il est impossible d'augmenter sensiblement le taux du NaCl dans l'urine sans faire tomber en même temps la concentration maxima ».

Ambard étudie alors l'influence de l'*excrétion du sucre*.

Il fait remarquer qu'on trouve dans la littérature des concentrations simultanées très élevées de l'urée et du sucre chez les diabétiques et les chiens dépancréatés. Lui-même, chez une femme dont la concentration maxima uréique était de 36 o/oo, a pu, par la phlorizine, faire apparaître 25 o/oo de glucose dans les urines sans faire varier sensiblement la concentration de l'urée.

En s'appuyant sur les faits précédents, Ambard considérait comme

démontrée cette loi capitale de l'indépendance des concentrations maxima :

« Le pouvoir concentrateur du rein n'est pas une activité globale portant sur l'ensemble des substances qu'il sécrète ; le rein applique à l'excrétion de chaque substance une activité de concentration spéciale qu'il ne saurait faire passer d'une substance à une autre. Lorsque le rein a épuisé par exemple sa capacité de concentrer l'urée à 90 o/oo, il pourra en même temps concentrer Cl à 3, 8, 15 o/oo sans que la concentration uréique en soit influencée. C'est, si l'on veut, pour les concentrations urinaires une loi analogue à la loi de Dalton pour les gaz, d'après laquelle dans une enceinte fermée où se trouvent plusieurs gaz, la tension de chaque gaz est indépendante des autres gaz simultanément présents. »

Dans la troisième édition de son livre Ambard est moins affirmatif dans ses conclusions : « les faits sont trop peu nombreux et trop minces pour autoriser une conviction. Mais ils permettent cependant une présomption, qui pour nous est en faveur d'une indépendance des concentrations maxima ».

Objections à la théorie de l'indépendance des concentrations maxima. — Chaussin (1) a attaqué vivement cette loi de l'indépendance des concentrations maxima, il conclut à un antagonisme de concentration entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores.

Les objections qu'il fournit sont de très inégale valeur.

Première objection. — « Chez le chien normal, écrit Chaussin, nous avons vu qu'après avoir fixé à 15 o/oo la concentration maxima de NaCl chez le chien normal, Ambard a ensuite trouvé 40 o/oo chez un chien dont la concentration maxima de l'urée était de 80 o/oo ; la concentration maxima de l'urée chez le chien normal étant de 125 o/oo. »

Il y a là une erreur de texte ; Ambard tout d'abord, comme nous le verrons plus loin, a étudié non la concentration maxima du NaCl, mais de Cl. D'autre part il n'a jamais observé le chiffre de 40 o/oo, mais de 24 o/oo.

Enfin Ambard insiste sur ce point que la concentration maxima du Cl est difficile à établir, nous verrons plus loin pourquoi.

Ces chiffres rectifiés, il subsiste cette objection que ses animaux n'étaient pas à leur concentration maxima ; le fait pouvait parfaitement provenir de ce que leur rein n'était pas normal. Le fait qu'il a voulu démontrer et qu'il semble avoir démontré c'est que la concentration de l'urée pouvait rester à un taux identique et élevé dans l'urine alors que l'excrétion chlorurée se modifiait dans un sens ou dans l'autre.

(1) *Thèse*, 1920, Fac. Sciences.

Deuxième objection. — Ambard, écrit Chaussin, a successivement émis ces deux idées : la première c'est qu'il existait, comme l'a montré Widal avec ses élèves, une dissociation fonctionnelle très accusée en pathologie rénale pour l'élimination de NaCl et de l'urée ; la seconde c'est que l'isotonie des concentrations maxima se conserve lorsque le rein s'altère (Ambard et A. Weil). Chaussin voit dans ces deux idées une certaine contradiction.

Nous verrons plus loin en réalité qu'il n'en est rien, lorsque nous étudierons la question des seuils ; nous verrons que les éliminations de certaines substances à seuils comme le NaCl peuvent être troublées alors que la concentration maxima n'est pas touchée ; il existe simplement un trouble dans la mobilité des seuils (néphrite hydropigène). Il ne faut pas confondre, comme paraît le faire Chaussin, les modifications des seuils et celles des concentrations maxima.

Troisième objection. — Si on étudie les urines émises de façon fractionnée durant la période de 24 heures, on constate que :

a) Le débit urinaire est moindre pendant la nuit que pendant le jour (fait déjà signalé autrefois par Gley et Richet) ;

b) La concentration des chlorures et leur débit sont beaucoup plus faibles pendant la nuit que pendant le jour ;

c) Aux *faibles concentrations nocturnes* des chlorures *semblent correspondre de fortes concentrations de l'urée* ; il existerait un véritable antagonisme de concentration *entre l'urée et les chlorures*. Chaussin a successivement étudié le mode d'élimination de l'urée et des chlorures dans les urines fractionnées en se soumettant lui-même à des régimes très différents (régime azoté moyen, régime hypoazoté ; régime hyperazoté ; il faisait varier au cours de ces différents régimes la quantité d'eau ingérée, la quantité de NaCl) ; malheureusement ces temps d'observation étaient *trop courts* et les modifications de régime portaient sur des laps de temps beaucoup *trop limités*, en sorte que les résultats obtenus dans les urines pouvaient parfaitement être influencés par les régimes précédents.

Chaussin étudiait d'une part la concentration respective dans chaque échantillon de l'urée, des chlorures, la concentration globale (point cryoscopique), le rapport $\frac{\text{urée}}{\text{chlorures}}$ et enfin ce qu'il dénommait l'*écart-concentration* ; c'est-à-dire la différence qui existait entre la concentration la plus faible et la concentration la plus forte pendant la même période de 24 heures.

Dans ces différents régimes, si on ingère de *faibles* doses de sel, on constate ce fait d'ordre général : une forte concentration le jour et une faible concentration la nuit pour les chlorures, donc un *écart-concentration élevée*. Si on *augmente la dose* de NaCl ingéré, les concentrations croissent pendant le jour et pendant la nuit, mais plus la nuit que le jour, il en résulte que l'*écart-concentration diminue*. Si l'ingestion de

NaCl est *très élevée*, on arrive à une concentration urinaire de NaCl de 25 grammes qui paraît être la *concentration-limite*, car elle paraît bien ne pouvoir être dépassée et l'écart-concentration tend progressivement vers O ; la concentration paraissait rester identique dans toutes les émissions.

Si on étudie maintenant la concentration uréique, on constaterait qu'en régime hypochloruré, lorsque l'écart-concentration des chlorures est grand, celui de l'urée l'est également et varie en sens inverse ; à mesure qu'on augmente la dose de NaCl ingérée, l'écart-concentration de l'urée diminue et lorsqu'on atteint la concentration limite des chlorures avec l'élimination à taux constant, on tend également à une élimination à taux constant pour l'urée.

En réalité la somme de ($\delta u + \delta Cl$) varie peu malgré les variations de δu et δCl (1).

Chaussin conclut qu'il existe une *concentration globale maxima dans l'urine* : celle-ci correspondrait à une valeur calculée pour $\delta u + \delta Cl =$ $-2^{\circ}2$ environ, et comme l'urée et les chlorures représentent environ les trois quarts de la concentration moléculaire totale de l'urine, la concentration globale maxima serait de -3°.

Pour réaliser la concentration maxima des chlorures, il faudra se mettre au régime hypoazoté, et pour la détermination de la concentration maxima de l'urée en régime hypochloruré.

Chaussin a étendu ses recherches aux herbivores : chez ces derniers l'élaboration de la nourriture végétale fait apparaître dans l'urine une quantité de carbonates alcalins, principalement de CO^3KH, qui se trouvent dans une proportion tout à fait comparable à celle des chlorures dans l'urine humaine ; les chlorures deviennent dans l'urine des herbivores des éléments de second plan ; Chaussin a recherché dès lors les variations réciproques des concentrations de l'urée d'une part, des carbonates alcalins et des sels qui par calcination se transforment en carbonates alcalins de l'autre ; en faisant varier l'alimentation il a observé des variations antagonistes de concentration entre l'urée d'une part et le global alcalin de l'autre, les variations se faisant suivant un rythme dont la période est d'environ 3 jours.

(1) δu représentant le point cryoscopique d'une solution dans l'eau qui contiendrait la même quantité d'urée que l'urine, de même pour δCl :

$$\delta u = 18,5 \times \frac{p}{6},$$

$$\delta Cl = 18,5 \times \frac{p' \times K}{58,5}.$$

p et p' représentant les concentrations pour 100 de l'urée et des chlorures ; 60 et 58,5 sont les poids moléculaires respectifs de l'urée et des chlorures et 18,5 un coefficient. K également un coefficient qui intervient pour les chlorures en raison de leur dissociation électrolytique.

Chaussin conclut qu'Ambard n'a jamais réalisé simultanément les concentrations maxima de l'urée et des chlorures chez le chien « et cette réalisation eût-elle été obtenue qu'elle n'aurait pas établi que chaque substance passait comme si elle était seule ».

Nous ne saurions souscrire à des conclusions aussi péremptoires ; les expériences de Chaussin manquent par bien des points d'une précision et d'une netteté qui sont indispensables pour émettre une pareille négation. D'autre part, les doses excessives de NaCl provoquent, comme l'a montré Ambard, une véritable néphrite et une chute de la concentration maxima uréique ; d'autre part, la production de polyurie dans certains cas modifie la valeur de ces résultats, fait sur lequel a insisté Ambard. Nous avons déjà noté la brièveté des périodes d'observations de Chaussin, en sorte que l'influence des régimes sur la sécrétion de l'urine pouvait aisément chevaucher. Enfin ces expériences ont porté sur un seul individu, toujours le même, et elles sont loin d'entraîner la conviction. L'existence chez un individu à régime déterminé d'un certain antagonisme apparent entre la concentration chlorurée du jour et la concentration uréique de la nuit n'a en soi rien de contraire à la théorie de l'indépendance des concentrations.

Si on peut objecter à Ambard qu'il n'a peut-être pas absolument obtenu les concentrations maxima chez ses animaux d'expérience (ce qui n'est pas prouvé, les reins de ses animaux pouvant être anormaux) et si on peut regretter qu'il n'ait pas fourni dans ses publications un plus grand nombre d'expériences, on peut faire à Chaussin à plus forte raison cette critique capitale de juger sur les résultats obtenus par l'observation d'un seul sujet ; nous lui objecterons également que ses observations portent sur NaCl et qu'il eût été plus correct de les faire porter sur Cl.

Nous ne saurions oublier que ces expériences sont longues, délicates et qu'il est plus facile de critiquer que d'expérimenter.

A notre avis, les *lois d'Ambard subsistent malgré les objections de Chaussin*, elles demanderaient simplement de plus complètes vérifications. Toute la question porte sur l'*indépendance des concentrations*. Doit-on admettre que le rein puisse concentrer indépendamment les différentes substances comme le veut Ambard, ou que ces substances influent toujours l'une sur l'autre en ce qui concerne leur concentration dans l'urine, comme le veulent Cushny, Kummer, etc.

Le fait de constater des variations en sens inverse des deux concentrations n'indique pas que ces variations soient indispensables. Du reste, Ambard n'a-t-il pas lui-même constaté que pour accroître son débit uréique, le rein abaisse sa concentration urinaire, or cet abaissement est obtenu en donnant de l'eau salée.

Que les concentrations de NaCl et de l'urée puissent influer l'une sur l'autre, il semble difficile de ne pas l'admettre, mais qu'elles influent nécessairement et obligatoirement et qu'il n'existe pas de concentration

maxima propre à chacune de ces deux substances, c'est ce qui n'est pas démontré. Nous reviendrons sur ce point.

3° *La concentration maxima de l'urée est indépendante de la quantité du parenchyme rénal.*

Bradford (1) et d'autres auteurs ont soutenu que la réduction du parenchyme rénal abaissait la concentration urinaire. Ambard et Papin en ligaturant les artères de la moitié d'un rein (2) et en supprimant ainsi une partie du parenchyme rénal, ou en pratiquant la néphrectomie unilatérale ont démontré que la concentration maxima ne change pas (en dehors d'une variation temporaire de quelques jours, 2 à 3 jours environ). Même constatation peut être faite après la néphrectomie chez l'homme.

4° *La concentration maxima de l'urée est indépendante du système nerveux extra-rénal.*

L'énervation d'un rein ne modifie pas son pouvoir de concentrer l'urée.

B. La concentration maxima de l'urée est fonction de la qualité du parenchyme rénal.

Le pouvoir de concentrer est une des fonctions importantes du rein ; Guyon, Albarran, Legueu ont depuis longtemps insisté sur ce fait que les sujets atteints de lésions rénales accusées émettent des urines peu concentrées. La faible teneur en principes divers des urines des néphritiques chroniques, leur faible densité, est un caractère qui a été reconnu depuis fort longtemps ; ces urines sont souvent des urines polyuriques, ce qui peut être au point de vue de l'étude de la concentration maxima une cause d'erreur. Legueu, Ambard, Papin, Heitz-Boyer, Moreno ont étudié systématiquement chez l'homme et l'animal la concentration maxima de l'urée en fonction de l'état du rein.

a) La concentration maxima s'abaisse à la suite de lésions expérimentales du rein (Ambard, Papin, A. Weill) ;

b) L'abaissement de la concentration maxima coïncide en général avec d'autres troubles fonctionnels du rein (abaissement de la constante par exemple) (Ambard).

Chien :

Concentration maxima . . .	100	88	79	70
Constante uréo-sécrétoire . .	0,031	0,041	0,047	0,040

(1) *Journ. of Physiol.*, 1889, t. XXIII, p. 445.

(2) Dans ce cas, nous pensons contrairement à Ambard, que le rein non ligaturé peut se trouver lésé (Voir plus loin).

Hommes :

Concentration maxima	Azotémie	Constante uréo-sécrétoire
56	0,35	0,065
56	0,37	0,07
42	0,31	0,025
32	0,65	0,140
29	0,64	0,166
20	0,87	0,218
17	0,82	0,218
11	2,50	1

c) L'abaissement de la concentration maxima coïncide avec des lésions histologiques du rein.

Ambard, A. Mayer, Rathery, Schaeffer ont constaté que la diminution de la concentration maxima, les altérations cytologiques, les modifications de la composition chimique du tissu rénal variaient ensemble et dans le même sens.

Chez un certain nombre de chiens sains ou spontanément néphritiques ils ont recherché la concentration maxima en urée de l'urine, la constante lipocytique (teneur en eau o/oo, pourcentage du P pour 100 grammes frais) et les lésions histologiques.

Concentration maxima et poids du rein. — On ne constate aucun rapport entre ces deux facteurs.

Concentration maxima et état cytologique. — Dans les cas où la capacité fonctionnelle est extrêmement diminuée, on trouve en général de graves lésions histologiques. Dans les cas où l'atteinte est moyenne, les lésions paraissent au premier abord peu marquées ; on s'aperçoit cependant aisément qu'un grand nombre de tubes présentent des lésions cytologiques, lésions qu'on ne peut déceler sur les reins d'autopsie recueillis après la mort et profondément altérés de ce fait.

Concentration maxima et composition chimique du tissu rénal. — A l'état normal la composition chimique du tissu rénal varie peu ; par exemple, la teneur en phosphore lié aux lipoïdes oscille peu autour d'une valeur (constante lipocytique). Dans les cas où l'état fonctionnel du rein est très mauvais (concentration maxima très abaissée) la teneur en phosphore lié aux lipoïdes est toujours de beaucoup inférieure à la normale. Dans les cas où l'altération fonctionnelle est moins forte on trouve une diminution moins considérable.

On peut donc dire qu'il existe un parallélisme entre l'état de la concentration maxima, la structure histologique et la composition chimique du tissu rénal.

VALEUR NORMALE DE LA CONCENTRATION MAXIMA DE L'URÉE

Chez l'homme sain, la concentration maxima paraît être de 56 o/oo.
Chez le chien, la concentration maxima est au voisinage de 120 o/oo.
Chez le chat, Cushny donne le chiffre de 150 o/oo.

B. — *CONCENTRATIONS MAXIMA DES AUTRES SUBSTANCES QUE L'URÉE*

Nous sommes obligés de reconnaître que les documents ici manquent presque complètement et une des objections qu'on peut faire à la théorie d'Ambard sur les concentrations maxima c'est qu'elle est basée presque exclusivement sur l'étude de l'urée.

La concentration de certaines substances comme Cl, comme le glucose ne peut se juger en comparant simplement le taux de la substance dans le sang et ce même taux dans l'urine ; un nouvel élément intervient ici, c'est le *seuil*. Ambard estime que seul le chiffre représentant l'*excès sur le seuil* doit entrer en ligne de compte pour apprécier le travail de concentration du rein ; dans cette façon d'envisager les choses, le rein concentrerait toujours ces substances même dans le cas où celles-ci seraient en quantité plus basse dans l'urine que dans le sang. Nous reparlerons plus loin de cette question des seuils.

Concentration maxima du chlore. — Nous étudierons ici non le NaCl mais le Cl ; nous considérons avec Ambard la sécrétion au point de vue ionique et non pas moléculaire. Ambard fait remarquer l'extrême difficulté de la recherche expérimentale de cette concentration ; en effet, pour l'obtenir, il faudrait une élévation du taux de Cl dans le sang tellement forte qu'elle déterminerait des troubles de l'organisme ; mais dans ce cas il ne s'agirait plus d'un phénomène physiologique et on ne pourrait appeler cette concentration urinaire : concentration maxima.

Ambard, après avoir admis que chez l'animal cette concentration était de 9 o/oo, put obtenir des concentrations plus élevées 24 o/oo (il faisait ingérer au chien une solution concentrée de NaCl et l'empêchait de boire).

Chez l'homme il ne donne pas de chiffre de concentration maxima et admet qu'une concentration de 10 à 11 o/oo est fréquente et qu'on peut même constater une concentration de 13 à 14 o/oo.

Chaussin dans ses expériences sur l'homme admet comme chiffre de concentration maxima celui de 24 o/oo de NaCl, chiffre voisin de celui trouvé par Ambard, Ambard donne le chiffre de Cl 13 à 14 o/oo, Chaussin le chiffre en NaCl 24 o/oo ce qui fait en Cl 14,6 o/oo environ.

Concentration maxima du sodium. — Pour H. W. Davies, J. B. S. Haldan et G. Peskett, il existerait une concentration maxima de Na, quelle que soit la forme sous laquelle Na est éliminé.

Concentration maxima du glucose. — Les seules observations notées par Ambard sont celles de Bouchardat qui a trouvé chez l'homme une concentration urinaire de glucose de 143 o/oo. Cushny donne les chiffres de plus de 10 o/o chez l'homme et 8,5 o/o chez le chien ; la concentration maxima chez ce dernier serait nettement plus basse que chez l'homme.

Rapport des concentrations maxima entre elles. — Ambard est ici très prudent, car tout en admettant que l'acte de concentrer est individuel pour chaque substance, il écrit :

« La pénurie de nos documents sur les concentrations maxima des diverses substances ne nous permet pas de nous prononcer d'une manière ferme sur leurs rapports. » Il fait remarquer simplement que les concentrations maxima de l'urée 50 o/oo, et du glucose 143 o/oo paraissent être isomoléculaires. Mais pour le Cl il reconnaît qu'on ne peut pas démontrer qu'il en soit de même, par suite de l'impossibilité de surélever suffisamment le taux du Cl sans léser la cellule rénale. Il conclut que « la tendance des cellules rénales serait d'éliminer toutes les substances à des concentrations isomoléculaires, si des phénomènes concomitants et impossibles à écarter ne s'opposaient dans certains cas à la réalisation de cette tendance ».

Nous ne reviendrons pas ici sur la discussion que nous avons longuement exposée à l'étude de la concentration uréique touchant l'indépendance des concentrations maxima.

Ces limites de concentration paraissent être fixées, pour Cushny, par l'énergie que le rein peut apporter à agir contre la pression osmotique.

Or cette énergie est remarquablement élevée, une solution de 10 o/o d'urée oppose une résistance correspondant à une pression de 35 atmosphères (Cushny).

L'existence d'une concentration maxima, c'est-à-dire d'un pourcentage de substance que le rein ne peut dépasser pour l'éliminer exige également par conséquent qu'on envisage ce qu'Ambard appelle le volume *urinaire minimum obligatoire*, qui sera le plus petit volume urinaire nécessaire à l'excrétion des substances solides. Ce volume obligatoire ne se retrouve pas chez le sujet normal au régime ordinaire ; ce dernier n'excrète aucune de ces substances à leur concentration maxima ; le volume urinaire dit normal ne représente donc qu'un *volume fortuit* en rapport avec le régime ingéré.

Cushny (1) explique la concentration maxima d'une substance déterminée par le taux de concentration maxima de cette substance dans les

(1) *The Secretion of the urine*, 1917, 1926.

tubes permettant à ceux-ci de réabsorber l'eau. D'après cette théorie, les concentrations maxima cessent d'être indépendantes les unes des autres, car la présence d'autres substances dans le liquide des tubes modifie la tension osmotique et influe nécessairement sur les facultés d'absorption des cellules tubulaires. Toute la théorie sécrétoire de Cushny est fondée sur ce principe. Nous devons cependant faire remarquer qu'il existe pour chaque substance un degré de capacité de réabsorption maxima qui est différent pour chacune d'elles et ces capacités paraissent être indépendantes les unes des autres. Cushny admet donc des concentrations maxima théoriquement indépendantes tout en reconnaissant qu'elles peuvent influer l'une sur l'autre. Il semble y avoir là une certaine contradiction.

II. — DÉBITS

Lorsqu'on étudie la concentration d'une substance dans l'urine on cherche à quel *taux de dilution* le rein excrète cette substance.

Lorsqu'on étudie le débit de cette substance dans l'urine, on cherche à établir la *quantité* de cette substance que le rein excrète dans un temps donné.

Définition du débit. — Le débit est donc : la *quantité en poids de cette substance éliminée en un temps donné.*

Choix d'une unité horaire. — La définition du débit exige donc le choix d'une unité, et cette unité doit être toujours la même afin que les mesures soient comparatives : l'unité choisie a été *24 heures.*

Le choix de cette unité a une grosse importance, nous verrons plus loin qu'elle se heurte à certaines difficultés expérimentales. Nous verrons que l'étude des débits doit être envisagée, pour être correctement observée, au cours d'une diurèse *assez courte*, quelques minutes à 2 heures au plus, et parfois au cours de temps variables. Afin de rendre tous ces résultats comparables, Ambard a proposé de recalculer les débits observés pour l'unité type toujours la même, celle de 24 heures. Si en 1 heure par exemple le débit a été de 4 grammes, on supposera qu'en 24 heures il sera de $4 \times 24 = 96$ grammes.

Seuils. — On doit distinguer deux classes différentes de substances en ce qui concerne leur élimination par le rein.

1re classe. — Cette classe comprend pour Ambard l'urée, les sulfates, les substances colorantes et excrémentitielles, le bleu de méthylène, les médicaments en général.

Toutes ces substances sont excrétées dans l'urine aussi longtemps

qu'il en existe dans le sang. Plus le sang en contient, plus la sécrétion rénale en renferme. Ambard fait remarquer qu'il s'agit là de *substances excrémentitielles*, inutiles et même nuisibles à l'organisme.

On ne peut prouver le fait directement pour l'urée (1) qui est constamment remplacée dans le sang ; mais on a pu le démontrer pour d'autres substances. Michaelis et Matz (2) ont montré que la quantité d'acide borique dans l'urine dépend de la concentration dans le plasma ; Anten pour l'iodure a montré également que la quantité dans les tissus détermine la quantité dans l'urine.

2ᵉ *classe*. — Cette classe comprend le Cl, de Na, le glucose, le potassium, le calcium, le magnésium, l'acide urique. L. Brull admet le phosphore. D'une façon générale les diverses substances qui sont utiles à la vie cellulaire, rentrent dans cette catégorie. Ambard les opposait aux précédentes de nature excrémentitielle et inutiles à la vie cellulaire ; les substances ne sont excrétées dans l'urine que lorsqu'elles atteignent un certain taux dans le plasma ; si ce dernier n'est pas atteint, on ne les retrouve pas dans les urines.

Ce taux au delà duquel les substances commencent à être excrétées et au-dessous duquel elles cessent de l'être constituent à ce qu'on a dénommé le seuil.

Cl. Bernard avait constaté le fait pour le glucose, Magnus le retrouve pour le chlorure de sodium. Cette notion de seuil a été reprise par Ambard et André Weill qui en ont fait une étude approfondie.

Cushny propose pour l'étude des débits la formule suivante :

$$\frac{\text{C. Sang} - \text{T}}{\text{C. Urine}} = \text{K}.$$

C. Sang représente la concentration dans le sang ;
C. urine » » urine ;
T représente la valeur du seuil ;
K » une constante.

Dans cette formule T = o lorsqu'il s'agit de substances sans seuil, et se réduit à :

$$\frac{\text{C. Sang}}{\text{C. Urine}} = \text{K}.$$

Il nous reste maintenant à examiner quelle est cette constante, par quelles lois elle est régie.

(1) D'après de récents travaux l'urée serait une substance à seuil.
(2) *Biochem. Zeitschr.*, 1907, t. IV, p. 542 et V, p. 1.

1° DÉBITS DES SUBSTANCES SANS SEUIL

A. — Débit de l'urée (1)

Ambard fait remarquer que presque tous les physiologistes ont comparé entre eux non les débits, mais les concentrations de l'urée dans l'urine avec la concentration dans le sang.

Il a entrepris l'étude systématique du débit de l'urée, soit seul, soit en collaboration avec Moreno (2) et André Weill. Hallion, Carrion et Guillaumin, Chabanier ont vérifié de leur côté les données émises par Ambard.

Techniques de recherche.

Le problème à résoudre paraît fort simple ; il est en réalité très complexe. Nous allons tout d'abord indiquer certaines difficultés expérimentales et bien établir la technique.

Durée de la période d'observation. — Il faudra comparer l'urée du sang et l'urée de l'urine *au même moment* ; et ceci constitue déjà la première difficulté.

L'urée du sang n'est pas à un taux invariable pendant la période des 24 heures, il ne faudra donc pas se contenter de doser l'urée du sang à un moment quelconque de la journée et de comparer cette azotémie avec les urines recueillies pendant 24 heures ; l'urée des urines varie beaucoup d'une heure à l'autre de la journée ; nous avons vu (pp. 652 et 655), même qu'elle variait pour un même rein dans des limites encore plus étroites (3). Il faudra donc choisir une période de temps limitée à 1 heure environ pendant laquelle on recueillera les urines et on pratiquera la prise de sang. Il faudra bien choisir cette période afin que pendant l'heure les variations soient peu considérables. On sait que le matin par exemple, à jeun, la diurèse reste à peu près uniforme (volume et concentration).

Pour ramener à 24 heures le volume excrété (afin de permettre des comparaisons), il suffira d'employer le petit artifice que nous avons déjà signalé, et de multiplier le volume émis pendant 1 heure par 24. Sans doute nous n'aurons pas ainsi le débit réel total des 24 heures du sujet, mais peu importe, puisque ce que nous cherchons c'est à établir un rapport entre sang et urines dans un temps donné.

(1) Cushny dans la deuxième édition de son livre admet que l'urée a un seuil.

(2) *Soc. Biol.*, 1910 ; *Semaine méd.*, 1911.

(3) Cette variabilité dans la sécrétion des deux reins vient encore compliquer le problème. Nous notons le fait sans y insister.

2° **Recueil de l'urine.** — Il faudra recueillir la *totalité* des urines émises pendant l'*heure* où se pratiquera l'observation : la difficulté consiste à n'en recueillir ni *plus* ni *moins*.

Chez le chien ce recueil est d'une *extrême difficulté*.

On ne pourra se baser que sur de petites quantités d'urine.

Or la moindre perte d'urine sera multipliée à l'extrême ; il en sera de même si on a une erreur en excès. Il est très difficile d'autre part *de vider complètement* la vessie d'un chien ; Ambard insiste avec juste raison sur ce fait ; nous l'avons à maintes reprises constaté ; le simple sondage est notoirement insuffisant ; il reste très fréquemment de l'urine dans la vessie d'un chien que l'on vient de sonder (nous avons pu nous en assurer fréquemment en ouvrant l'abdomen de suite après un sondage). Nous avons utilisé l'aspiration par la pompe à vide ; on obtient ainsi souvent l'évacuation complète. Malheureusement le fait n'est *pas constant* et on ne peut jamais affirmer que l'évacuation soit complète ; de plus le vide a l'inconvénient de provoquer parfois de petites hématuries.

Nous avons tenté de faire des lavages vésicaux, ainsi que le conseille Ambard, et de doser la quantité d'urée qui existe dans l'eau de lavage. Or malgré des lavages nombreux, répétés, jamais nous ne sommes arrivés à n'avoir pas un dégagement par l'hypobromite dans l'eau de lavage.

Cette difficulté réelle pour avoir le volume de l'urine se retrouve chez l'homme ; jamais nous ne serons certains que la vessie est vide surtout chez quelques sujets (prostatiques, rétentionnistes).

A notre avis, ce simple recueil de l'urine constitue une des plus grosses difficultés à surmonter et *enlève beaucoup de valeur à de multiples expériences insuffisamment surveillées*.

Le sondage est du reste une méthode critiquable, car du fait même d'introduire dans la vessie une sonde, on peut déterminer des modifications non négligeables dans la sécrétion rénale.

3° **Dosage de l'urée urinaire.** — Le dosage doit porter sur 5 centimètres cubes d'urine diluée à 1/10 ou à 1/20 si l'urine est très concentrée. On pratiquera le dosage de l'urée sanguine, soit avec l'uréase (Addis et Watanabe), soit avec le xanthydrol (Fosse), soit avec l'hypobromite de soude. Le xanthydrol ne dose que l'urée, l'hypobromite dose l'urée et d'autres corps. Lorsqu'on dose par l'hypobromite, il faudra défalquer l'azote équivalent à l'ammoniaque urinaire (dosée par la formol-titration) ; celle-ci dosant à la fois les acides aminés et l'ammoniaque et l'azote aminé n'étant pas mis en liberté par le réactif bromé, il y aurait encore là une cause d'erreur. En réalité, comme l'a montré Ambard, ces causes d'erreur sont infimes, et à moins de vouloir faire des expériences types, la non-déduction de l'azote ammoniacal après dosage par l'hypobromite ne donnerait que des erreurs négligeables.

4° ***Recueil du sang et dosage de l'urée.*** — On opérera sur 10 centimètres cubes de sérum au moins. On pourra utiliser soit la méthode à l'hypobromite, soit celle au xanthydrol. Dans ce dernier cas la pesée de précision est indispensable.

Comment poser l'étude du problème ? — Le débit de l'urée D rapporté à 24 heures dépend de deux facteurs distincts : d'une part, la concentration de l'urée dans le sang Ur et d'autre part la concentration de l'urée dans l'urine C.

Ambard a étudié successivement :

1° Le rôle de Ur sur D, en faisant abstraction du rôle de C ;

2° Le rôle de C par rapport à D, en faisant abstraction de Ur.

Pour faire abstraction de C et de Ur il fallait les rendre constants dans ces deux types d'expériences ;

3° Il suffisait alors, après avoir établi séparément les rôles respectifs de Ur et de C, d'étudier les variations du débit avec variations des trois facteurs D, Ur et C.

Cette étude expérimentale était ainsi très correctement posée par Ambard.

LOIS D'AMBARD

PREMIÈRE LOI. — Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration dans le sang.

Pour obtenir une concentration uréique C urinaire constante, il faut opérer par tâtonnements et en pratiquant une réglementation des boissons (chez le chien, soumis au régime carné, l'urée est émise à une concentration maxima qui est constante).

Pour obtenir une concentration uréique variable dans le sang Ur, il faut opérer sur des sujets d'abord à jeun, puis après un repas copieux additionné d'un peu d'urée.

Si avec une concentration sanguine Ur de 0,25 0/00, le débit est de 10 grammes, avec une azotémie Ur de 0,50, c'est-à-dire deux fois plus forte, le débit sera de 40, c'est-à-dire quatre fois plus fort et avec une azotémie de 0,75 le débit sera de 90, c'est-à-dire neuf fois plus fort.

Les azotémies étant entre elles comme 1, 2 et 3, les débits seront respectivement $1^2 = 1$, $2^2 = 4$, $3^2 = 9$, que multiplie le facteur constant 10.

En divisant le carré des azotémies par les débits, on a $\frac{1}{1}, \frac{4}{4}, \frac{9}{9}$, c'est-à-

dire un rapport constant, et on a aussi le même rapport constant en divisant les azotémies par les *racines carrées des débits* :

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} \qquad \frac{1}{\sqrt{1}} = 1. \qquad \frac{2}{\sqrt{4}} = 1. \qquad \frac{3}{\sqrt{9}} = 1.$$

DEUXIÈME LOI. — Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang Ur et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables C, le débit de l'urée D est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

Grâce à cette seconde loi, on pourra toujours, sachant quel a été le débit à la concentration qui s'est trouvée réalisée dans l'expérience, connaître par le calcul quel eût été le débit à une concentration quelconque arbitrairement choisie. De cette façon, tous les débits obtenus, en fait, aux concentrations les plus diverses, deviennent comparables entre eux... Pour la pratique, Ambard a adopté comme *concentration arbitraire étalon* de l'urine, les concentrations de 25 o/oo.

Le calcul du débit à la concentration étalon ou D 25 se fera donc suivant la seconde loi, d'après la formule :

$$\frac{D\,25}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}}$$

d'où l'on tire :

$$D\,25 = \frac{D \times \sqrt{C}}{5}$$

TROISIÈME LOI. — Lorsque les trois facteurs, urée du sang Ur, débit D et concentration urinaire C varient, les deux lois précédentes se vérifient.

Le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

La formule complète de la sécrétion uréique, d'après les lois précédentes, est la suivante :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5}}}$$

Afin de pouvoir établir des comparaisons avec des sujets différents, il est important de faire intervenir dans le calcul de la constante un

autre élément qui est le poids du rein. « Il est illogique, écrit Ambard, de comparer en fonction d'une même urémie, le débit uréique d'un enfant pesant 20 kilogrammes avec celui d'un sujet pesant 100 kilogrammes. »

Le poids du rein est à peu près proportionnel au poids du corps pour Ambard. Aussi propose-t-il de corriger les débits d'après le poids du corps, le poids de 70 kilogrammes étant pris comme poids étalon conventionnel.

Cette correction est sans grande importance pour les poids moyens, elle n'a d'intérêt que pour les poids faibles. Du reste, les erreurs faites en ne tenant pas compte du poids ne sont jamais très considérables, comparées aux très grandes variations de K, déterminées par l'état fonctionnel du rein :

La formule devient donc :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{C}}{5}}}$$

Constante uréo-sécrétoire d'Ambard

Nous ne reviendrons point ici sur les précautions à prendre quand on veut chercher la K uréo-sécrétoire d'un sujet.

Faute d'avoir pris ces précautions, on a obtenu des résultats inexacts et on a critiqué la valeur de la constante.

Valeur de la constante uréo-sécrétoire chez l'individu normal. — Chez l'homme normal, la plupart des auteurs s'accordent à admettre le chiffre de 0,07 (Widal, Ambard, Chabanier, Onell, Lemierre, A. Weill, Balavoine et Onfray, Hallion, Joachimides, Aubertin et Parvu). Gautruche chez l'enfant retrouve ce même chiffre de 0,070.

Ambard admet des variations individuelles de 0,065 à 0,075 dépendant du régime habituellement suivi.

Chez le chien normal, la constante paraît voisine de 0,03.

Des facteurs qui peuvent influer sur la constante uréo-sécrétoire. — 1° La constante uréo-sécrétoire est indépendante des substances autres que l'urée simultanément excrétées par le rein. Ambard, André Weill, Chabanier, pour le chlore (en utilisant le phlorizoside), Lobo-Onell et Chabanier pour le glucose, ont montré qu'on pouvait faire varier le débit chloruré ou glucosé sans faire varier la constante de façon sensible.

2° La constante uréo-sécrétoire dépend de l'état fonctionnel du rein, par conséquent de la qualité du parenchyme rénal.

Les preuves sont ici fort nombreuses.

1° NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES TEMPORAIRES ET TROUBLES FONCTIONNELS TRANSITOIRES. — On peut comparer dans ces cas l'état fonctionnel du rein avant, pendant et après l'action de l'agent nocif et constater que la constante, après s'être altérée, revient au chiffre initial.

a) *Action du froid.* — Hallion et Ambard ont utilisé l'action *du froid* ; ils ont montré qu'en refroidissant l'animal, la constante s'abaissait, c'est-à-dire indiquait un fonctionnement défectueux de l'organe ; en faisant cesser chez le même animal l'action du froid, la constante reprenait son chiffre normal ; le trouble fonctionnel était donc temporaire.
La variation du débit uréique pour 1° C. serait de 12 0/0 ; pour une chute de 6° C. le débit uréique passe de 19,7 à 9,8.
Sous l'influence du refroidissement, la polyurie survient (Delezenne) et on constate une chute très marquée de la concentration uréique.

b) *Action du NaCl.* — Ambard a observé que sous l'influence de l'ingestion excessive de sel, on constate une chute de la concentration maxima ; cette altération du rein se produit très vite et est très passagère si on ne poursuit pas longtemps l'ingestion excessive de sel ; il est donc facile de comparer les modifications de la constante.
Avec Chabanier et Onell, Ambard a constaté que la constante sous l'influence d'un repas très salé était de 0,15 pour redescendre le lendemain à 0,08 et le surlendemain à 0,07.
Chevassu a signalé des cas analogues chez les néphritiques, cette sensibilité au chlorure n'est du reste pas constante chez tous les sujets ; certains présentent une résistance très nette (1).

2° NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES ET NÉPHRITES CHEZ L'HOMME. — On peut comparer les modifications de la constante avec les autres signes décelant les altérations du rein. On peut d'autre part étudier histologiquement les reins des sujets ayant présenté des constantes de différentes valeurs.

a) Rathery a fait cette recherche systématique comparant l'état histologique des reins et l'état de leur constante uréo-sécrétoire ; le parallélisme lui a paru tout à fait net. A constante normale, reins normaux ; à constante médiocre, lésions rénales nettes ; à mauvaise constante, lésions rénales accusées (2).

b) Quant aux constatations visant les rapports entre l'état de la constante uréo-sécrétoire et les autres modes d'exploration rénale, elles ont été effectuées par de nombreux auteurs : azotémie, phénolsulfonephtaléine, bleu de méthylène, iodure de K, salicylate de soude.
Si on compare les données que fournissent pour l'étude du fonctionnement rénal, la recherche de la constante uréo-sécrétoire avec celles obtenues par les autres modes d'exploration fonctionnelle, on peut faire

(1) *Arch. Urologie*, t. Ier, p. 64.
(2) *Arch. mal. reins et org. génito-urin.*, RATHERY, 15 janvier 1923.

remarquer avec Ambard que si l'azotémie à partir de 1 gramme a une valeur telle que la recherche de la constante est inutile, il n'en est plus de même pour les azotémies faibles. Celles-ci peuvent très bien coïncider avec des constantes défectueuses et c'est à tort qu'on a voulu mettre dans ces cas en désaccord azotémie et K.

« En évaluant la valeur fonctionnelle d'un rein malade d'après la quantité qu'il sécrète sous une urémie donnée, nous comparons du même fait sa valeur fonctionnelle à celle d'un parenchyme sain, mais réduit. » En disant qu'un sujet pour un débit uréique donné a une azotémie deux fois, quatre fois plus forte qu'un sujet sain, nous établissons clairement l'importance du déficit rénal et même pour Ambard, nous pourrions, comme nous allons le voir, chiffrer ce déficit.

Nous conclurons que pour les petites azotémies, la recherche de la constante est indispensable, elle seule peut renseigner utilement sur l'état fonctionnel du rein ; pour les azotémies fortes, la constante est inutile à rechercher et l'azotémie conserve sa valeur pronostique absolue si bien montrée par Widal et ses élèves (1).

3° La constante est sous la dépendance du *travail* que le rein doit fournir. Aussi est-elle dans une certaine mesure liée à l'alimentation du sujet : une alimentation très riche en viande aboutit à une exagération de l'activité rénale d'où abaissement du chiffre de la constante. Le chiffre de la constante doit tenir compte du facteur *régime-temps*. Le sujet garde-t-il constamment le même régime, sa constante ne variera pas. De même, le diabétique devant éliminer un excès de sucre, doit avoir une constante différente de celle du sujet normal. Aussi constate-t-on souvent dans le diabète des constantes de 0,05 et 0,06.

4° La constante uréo-sécrétoire est fonction de la QUANTITÉ de parenchyme rénal.

André Weill a réalisé l'expérience suivante : On prend la constante d'un chien : sous une azotémie de 0,50 la K = 0,0336. On enlève le rein gauche, au bout de quelques jours on reprend la constante, elle est de 0,048.

Ce chiffre de 0,048 est exactement le chiffre théorique qu'on aurait obtenu si, étant donné une K = 0,0336 pour les deux reins, on avait cherché le chiffre correspondant à la constante d'un seul rein.

A. Weill a poussé plus loin l'expérience ; il a pris le poids du rein enlevé soit 47 grammes. Au bout de 2 mois environ la constante est revenue au chiffre de K = 0,0351. Le rein restant a dû subir une hypertrophie nette ; si on calcule théoriquement cette hypertrophie en utilisant la constante actuelle on trouve le chiffre de 86 gr. 13. Or le chien est sacrifié, à ce moment on pèse son rein : le poids est de 85 gr. 2.

(1) Dans les azotémies supérieures à 1 gramme, la constante cesse d'être valable le plus souvent, car le rein lésé élimine l'urine à sa concentration maxima avec une oligurie plus ou moins marquée.

Dates	*Poids du rein réel*	*Poids du rein d'après K*	*K*
4 novembre 1911 . . .	94	(94)	0,0336
12 novembre 1911 . . .	47	46,6	0,0474
7 janvier 1912	85,2	88,13	0,0351

Legueu, Ambard et Chabanier, Chevassu, Moreno et Savidan ont étudié les modifications de la K après néphrectomie et fait des constatations analogues.

Il résulte de ces faits les deux constatations importantes suivantes :

1° La constante uréo-sécrétoire exprimant la quantité de parenchyme rénal en fonction, se rapporte au fonctionnement de la masse rénale des deux organes.

Si donc : K = *0,07* pour les deux reins, K d'un seul rein = *0,099*

à la condition que les deux reins fonctionnent exactement de la même façon.

Ce point est à retenir en ce qui concerne la recherche de la constante dans les urines séparées des deux reins ou en cas de néphrectomie unilatérale ;

2° La constante uréo-sécrétoire renseigne sur *la quantité de parenchyme rénal sécrétant*.

Ambard a dressé le tableau suivant où sont inscrits en regard la K, les azotémies ordinairement observées et l'état quantitatif du parenchyme rénal (quantité de parenchyme rénal qualitativement sain).

K urée	*Azotemie habituelle*	*Quantité de parenchyme rénal qualitativement sain correspondant à K urée*
0,070	0,20 à 0,50	$\frac{100}{100}$
0,140	0,30 à 0,70	$\frac{25}{100}$
0,210	0,70 à 1,20	$\frac{9}{100}$
0,280	0,90 à 1,80	$\frac{6}{100}$
0,35	1,30 à 2	$\frac{4}{100}$
0,42	1,50 à 2,20	$\frac{3}{100}$
0,49	1,70 à 2,50	$\frac{2}{100}$
0,56	1,90 à 3	$\frac{1,5}{100}$
0,63	2,20 à 3,30	$\frac{1,2}{100}$
0,70	2,30 à 3,70	$\frac{1}{100}$

Ambard a apporté cependant à ces conclusions le correctif suivant. Il n'y a pas toujours parallélisme absolu entre l'*hyperfonctionnement et le poids du rein.* Un rein en partie altéré peut par la partie restante subir une exagération de fonctionnement ; aussi peut-on constater des *constantes normales avec des reins en partie altérés*, mais *dont le fonctionnement reste normal* par suite d'une exagération de travail de la partie restante du rein. DANS CES CAS LA CONSTANTE TRADUIT BIEN L'ÉTAT FONCTIONNEL DU REIN MAIS NON L'ÉTAT ANATOMIQUE.

Cette notion est d'une importance capitale.

Critiques portant sur les lois d'Ambard et la constante uréo-sécrétoire.

La légitimité des lois d'Ambard et de la constante uréo-sécrétoire a été vérifiée tant en France qu'à l'étranger par une série d'auteurs. Nous ne citerons ici, en dehors des travaux français signalés au cours de notre exposition précédente, que les recherches faites à l'étranger dans le but d'étudier spécialement ces lois.

Mc Lean et L. Selling (1) concluent que la constante d'Ambard varie chez les individus normaux dans des limites extrêmes tellement réduites qu'on peut la considérer comme une véritable constante ; l'ingestion d'urée ne modifie pas la K pourvu que le sang soit prélevé assez loin de l'absorption. Mc Lean dans d'autres publications (2), Claveaux (3), Schilling et Stoffaerts (4), Bauer et Nyrii (5), Guggenheimer, Monakow, etc., *acceptent les idées d'Ambard.*

Un second groupe d'auteurs dénient à la constante toute espèce de valeur pour des raisons diverses.

Paulesco, Marza et Trifu n'admettent pas comme exactes les lois d'Ambard.

Lublin (6) constate l'absence de toute loi de la sécrétion rénale.

Chaussin estime que : la constante doit être rejetée, « elle n'est qu'une pseudo-constante, elle est sans aucune signification physiologique. Elle est invariable par insensibilité » (Chaussin).

« Dans la formule de la constante d'Ambard la variation relative de K est deux fois plus faible que celle de C. De là découle tout le caractère spécieux de la constante » (Chaussin).

Nous citons cette objection faite un peu *a priori* parce qu'elle résume l'état d'esprit d'un certain nombre d'auteurs qui repoussent systématiquement la constante.

Les arguments qu'ils donnent sont difficiles à discuter car ce sont

(1) *J. of Biol. Chem.*, 1914.
(2) *J. of exp. med.*, 1915, t. XXII, pp. 212 à 366.
(3) *Expl. de las funciones renales*, Barcelone.
(4) *Le Scalpel*, 3 décembre 1921.
(5) *Zeitschrift f. Urolog.*, 1923, t. XVII, pp. 257-262.
(6) *Biochem. Zeitsch.*, 1921, février 1924, pp. 187 à 200.

plutôt sur des affirmations que sur des données expérimentales qu'ils s'appuient.

Meuwissen (1) publie un très long mémoire sur la constante ; il conclut que les fonctions rénales ne dépendent pas seulement de la concentration de l'urée dans le sang et dans l'urine mais de multiples influences, comme par exemple les influences nerveuses. Les formules d'Ambard pas plus que celles d'Addis et Drury et d'Austin, Stillman et van Slyke ne donnent pour Meuwissen des résultats permettant de conclure soit à un fonctionnement normal, soit à un trouble de la sécrétion urinaire.

Walker et Rowe (2) admettent que la première loi d'Ambard est très approchée, que la deuxième est fausse, que la troisième est exacte.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces faits.

Beaucoup des objections faites à la constante et aux lois d'Ambard proviennent d'erreurs de technique :

Le *premier groupe de ces erreurs* réside dans le dosage de l'Az *total* et non de l'urée, le recueil des urines *s'étendant sur un laps de temps trop grand*, rendant la comparaison avec l'azotémie illusoire. Nous ne retiendrons pas l'objection de Slosse (3) repoussant la constante sous prétexte qu'elle est basée exclusivement sur des dosages à l'hypobromite, ce qui est tout à fait inexact.

La deuxième provient de la difficulté de recueillir correctement l'urine. Tous les auteurs qui se sont occupés de la vérification des lois d'Ambard et Ambard lui-même sont d'accord sur ce fait. Nous verrons plus loin quelles précautions Ambard conseille de prendre.

Austin, Stillmann et van Slyke (4), s'appuyant sur les travaux de Schaffer, van Hoogenhuyze et Verploegh, établissant la constante de l'élimination horaire de la créatinine, proposent de se baser sur cet étalon de constante. Ils calculent le volume V de la façon suivante :

$$V = \frac{\text{gramme créatinine excrétée en 24 heures}}{\text{gramme créatinine par litre d'urine}}$$

d'où ils tirent D (débit uréique en grammes par 24 heures) = V × grammes urée par litre d'urine.

Reste un troisième groupe d'expérimentateurs qui après avoir étudié systématiquement les lois d'Ambard et la constante proposent une série de modifications.

Première loi d'Ambard. — *Le rein débitant l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant de concentration variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang.*

(1) *Onderzoekingen gedaan in het laboratorium, voor physiologische Scheikunde der Ryksuniversiteit te Utrecht*, 1924.
(2) *Am. Journ. Phys.*, 1927, t. LXXXII.
(3) *Soc. Biol.*, 1919, p. 1402.
(4) *Journ. of Biol. Chem.*, 1921.

Étude de l'effet de la concentration uréique du plasma sur le débit.

Marshall et Davis (1) par des injections répétées notent des excrétions d'urée beaucoup plus considérables qu'Ambard ; ils ont pu obtenir et dépasser 16 grammes par kilogramme de poids et par jour. Ils admettent comme Pepper et Austin, Addis et Watanabe (2), Addis, Barnett et Strevsky, Addis, Meyers et Lell Bayer (3) que le débit uréique est directement proportionnel à la concentration d'urée dans le sang à la condition de donner *beaucoup d'urée* et *beaucoup d'eau*.

En cas contraire ces auteurs retrouvent la loi d'Ambard.

A la suite de quatre séries d'expériences sur la polyurie aqueuse, Paulesco (4) obtient dans deux cas confirmation, dans deux autres, infirmation de la constante, il conclut que le débit uréique est indépendant du volume urinaire. En ce qui concerne l'influence de l'urée, la proportionnalité serait pour lui la loi générale.

Austin, Stillman et van Slyke (5) admettent que la vitesse d'excrétion est à peu près proportionnelle à la concentration uréique du plasma, sauf si la concentration urinaire, uréique est maintenue constante. Dans ce seul cas, pour eux *la première loi d'Ambard se vérifie* : le débit serait proportionnel au carré de la concentration de l'urée dans le sang.

Les auteurs acceptent donc la loi d'Ambard, exactement comme il l'a édictée, ils admettent par contre *qu'elle n'est plus exacte* dans certaines circonstances (ils n'admettent donc pas la troisième loi).

Comme le dit Ambard, il n'y a plus une seule première loi mais *deux lois* pour une.

Wolf en faisant ingérer de l'urée à doses progressives obtient dans certains cas confirmation de la constante ; dans d'autres cas au contraire une modification. Il admet que la polyurie amène une modification de la constante qui irait jusqu'à doubler ; en d'autres termes le débit absolu diminue de moitié avec la polyurie.

Deuxième loi d'Ambard. — *Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.*

Étude du volume urinaire et de la concentration urinaire sur l'excrétion de l'urée. — Austin, Stillman et van Slyke admettent que la vitesse d'excrétion de l'urée par kilogramme de poids chez le chien et chez l'homme normal *augmente proportionnellement* à la racine carrée du volume urinaire excrété par kilogramme de poids.

(1) *The Journ. of Biol. Chem.*, 1914.
(2) *Journ. of Biol. Chem.*, 1916, p. 302.
(3) *The amer. Journ. Physiol.*, 1925, p. 136.
(4) *Journal Urologie*, février 1924.
(5) *Journ. Biol. Chem.*, 1920, t. XLVI, p. 91.

Mais il est *indispensable que le volume urinaire reste dans certaines limites.*

Cette limite varie chez les individus normaux entre 2,5 et 6 litres par 24 heures ; au delà l'augmentation du débit urinaire ne provoque pas d'accélération dans l'excrétion de l'urée.

Il existerait également une limite d'augmentation pour la concentration uréique du plasma au delà de laquelle l'excrétion urinaire de l'urée n'augmente plus. Addis a trouvé le chiffre de 2 gr. 50 pour le lapin. Les auteurs précédents font remarquer que contrairement à la *limite* qui existe pour le débit urinaire, le taux limite de la concentration uréique du plasma au delà de laquelle l'excrétion uréique cesse d'augmenter est tellement élevé au-dessus de la normale qu'il peut être négligé dans l'évaluation des rapports parce que *normalement* il n'est jamais atteint.

Troisième loi d'Ambard. — *Lorsque les trois facteurs, urée du sang débit en concentration urinaire varient, les deux lois précédentes se vérifient et on a :*

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{c}}{5}}}$$

Cette troisième loi est modifiée par Austin, Stillman et van Slyke ; ils aboutissent à une autre constante que nous étudierons plus loin.

Van Slyke (1) se plaît à reconnaître que « leurs résultats ne doivent pas être considérés comme une infirmation du travail d'Ambard, mais bien comme un progrès effectué dans la voie ouverte par ses recherches. C'est à Ambard que revient l'honneur d'avoir été le premier à montrer qu'on pouvait obtenir une idée plus précise de l'état de la fonction rénale en étudiant le rapport entre la teneur du sang en urée et l'excrétion d'urée dans l'urine, qu'en considérant l'urée isolément. C'est à lui également que revient l'honneur d'avoir été le premier à proposer une méthode permettant d'étudier ce rapport au moyen d'une formule quantitative ».

Discussion des critiques précédentes portant sur la constante uréo-sécrétoire d'Ambard.

D'une façon générale les objections faites à la constante portent sur deux ordres de vérifications expérimentales, la *polyurie expérimentale* par injection d'eau, les *ingestions d'urée* ; dans ces cas un certain nombre d'auteurs auraient obtenu des constantes qui ne cadrent pas avec celles que théoriquement ils auraient dû obtenir ; dans tous les cas du reste la différence se fait dans le même sens, c'est-à-dire que le

(1) *Presse méd.*, 16 février 1917.

chiffre trouvé est toujours supérieur à 0,07, jamais inférieur ; il s'ensuit que la constante serait pour le moins une *loi limite*.

Ambard a cherché les raisons de ces différences et il les trouve dans les faits suivants :

a) *En cas d'ingestion d'eau*, la quantité ingérée est trop forte (Wolf va jusqu'à 1 litre 1/2 au lieu de celle de 6 à 800 centimètres cubes) et le recueil s'étend sur un trop long laps de temps, ce qui rend la comparaison avec l'azotémie inopérante. De plus à la suite d'ingestion d'eau, il faut attendre un certain temps pour commencer le prélèvement (voir plus bas pour l'urée, même remarque).

b) *En cas d'ingestion d'urée*, Ayrii et Bauer, Guggenheimer et Schwarz ont montré qu'à la suite d'ingestion d'urée ou d'eau, le prélèvement d'urine ne doit pas être effectué immédiatement comme l'a fait Lublin par exemple, car dans ce dernier cas on pourra trouver « tous les rendements infra-maximaux possibles » ; il faut attendre 2 ou 3 heures pour revenir aux conditions physiologiques ; il faut que l'adaptation rénale se fasse ; la brusque ingestion d'eau et d'urée rompant l'équilibre humoral et troublant le fonctionnement rénal. « Ces expériences brusquées sont *a priori* peu physiologiques et très aléatoires » (Ambard).

A la suite des différences constatées après ingestion d'urée, la constante ne se vérifie parfois qu'avec un écart qui ne dépasse pas 6 à 8 o/o (Claveaux). Ce fait paraît exact et Ambard le reconnaît (1). Cet écart ne s'observe pas avec les azotémies inférieures à 0,50 o/oo [même avec les très faibles concentrations sanguines (Chabanier, Justin Bezançon, Oschman, Ambard et Schmid)] et des débits urinaires physiologiquement moyens de 40 à 50 d'urée.

Au-dessus de ces chiffres on observe des écarts d'avec les prévisions qui peuvent atteindre 10 o/o pour des débits de 100 à 130 grammes.

Ambard conclut : ou bien qu'avec ces très fortes azotémies expérimentales on a pu altérer le rein ou bien que, comme pour d'autres lois, *celle-ci ne se vérifie que dans certaines limites (ordinairement physiologiques)*.

Afin de répondre à une série des objections basées sur l'établissement incorrect de la K, Ambard conseille dans l'étude expérimentale et physiologique de la K de prendre les précautions suivantes :

Recueil des urines. — a) *En cas de recherches dans les conditions habituelles de diurèse.*

Recueillir séparément les urines pendant 3 heures successives, et prendre le sang au milieu de la seconde heure ; les urines de la deuxième heure serviront à établir la K, l'examen des urines de la première et troisième heure servira à constater qu'on était en diurèse sensiblement uniforme et que le recueil a été correct.

(1) Ambard et Chabanier. *Congrès français Urologie*, 1921.

b) *En cas de polyurie provoquée.*

Faire boire le matin à jeun 600 à 800 centimètres cubes d'eau. Une demi-heure après, recueillir l'urine toutes les 10 minutes. Dès que le débit atteint 8 à 10 litres par 24 heures, prendre du sang au milieu d'une période de 10 minutes, après cette période prélever encore l'urine de 10 minutes, la mesure du volume des urines fractionnées permettra de se rendre compte que le recueil des urines a été correct.

c) *En cas d'ingestion d'urée.* — Faire ingérer à 8 heures du matin, 30 grammes d'urée dans 1/2 litre de bière ou d'eau.

A partir de 9 heures 1/2 prélever l'urine de quart d'heure en quart d'heure, pratiquer dans chaque échantillon un dosage d'urée et s'assurer que la diurèse uréique ne présente pas de variations dépassant 20 o/o de quart d'heure en quart d'heure. Opérer alors comme précédemment.

COEFFICIENT DE VAN SLYKE (*Urea clearance*).

En 1921, Austin, Stillmann et van Slyke étudiant la constante uréo-sécrétoire établissent de nouvelles lois réglant l'excrétion de l'urée en fonction du volume urinaire (1).

PREMIÈRE LOI. — Avec un volume urinaire égal ou supérieur à 2 centimètres cubes par minute, l'excrétion uréique est directement proportionnelle à la concentration uréique du sang.

Avec des urines abondantes, l'excrétion uréique urinaire par minute est égale à l'urée contenue dans un volume constant de sang qui chez l'adulte normal est d'environ 75 centimètres cubes.

Cette valeur limite à partir de laquelle une accélération du flux urinaire n'est plus suivie parallèlement par une augmentation de l'excrétion uréique, c'est « l'augmentation limite ». Les auteurs la placent entre 2 litres 500 et 6 litres pour 24 heures chez les sujets normaux, soit une sécrétion de 1 cm^3 7 à 4 cm^3 1 par minute : en moyenne 2 centimètres cubes.

Lorsque le volume urinaire atteint ou dépasse cette limite, l'excrétion uréique atteint son maximum de rapidité ; elle correspond au contenu uréique d'un volume de sang maximum.

Ce volume maximum de sang qui, dans de telles conditions, se trouve ainsi débarrassé de son urée est de 75 centimètres cubes. Il répond au « maximum blood urea clearance » de van Slyke ou *maximum clearance*.

Le *maximum clearance* est donc le volume de sang qu'une excrétion

(1) *J. Biol. Chem.*, t. XLVI, pp. 91, 112.

urinaire de 1 minute arrive à débarrasser de son urée dans les conditions exposées plus haut.

La formule du maximum clearance (to clear : débarrasser) est :

$$Cm = \frac{UV}{S}$$

U et S = concentration uréique dans l'urine et dans le sang en milligramme pour 100 centimètres cubes.

V = volume des urines en centimètre cube par minute.

DEUXIÈME LOI. — Avec un volume urinaire inférieur à 2 centimètres cubes par minute, l'excrétion uréique varie en proportion de la racine carrée du volume urinaire.

Pour calculer l'excrétion urinaire dans de telles conditions, van Slyke adopte un volume urinaire standard qu'il fixe à 1 centimètre cube par minute.

Le « Standard Clearance » Cs est le volume de sang complètement débarrassé de son urée en 1 minute chez un individu qui excrète 1 centimètre cube d'urine à la minute.

Le chiffre de 1 centimètre cube choisi par V. Slyke simplifie les calculs mais c'est aussi un chiffre rationnel puisqu'il représente le taux moyen de la sécrétion urinaire des 24 heures chez un adulte normal (environ 1.440 centimètres cubes).

Ce Standard Clearance est en moyenne de 54 centimètres cubes.

La formule du Standard Clearance est :

$$\frac{Cs}{C} = \frac{\sqrt{Vs}}{\sqrt{V}} \qquad \text{ou} \qquad Cs = C\frac{\sqrt{Vs}}{\sqrt{V}} = C\sqrt{\frac{1}{\sqrt{V}}}$$

Cs = Standard Clearance. C = extraction uréique observée.
Vs = volume standard. V = volume observé.

Comme par ailleurs $C = \frac{UV}{S}$,

la Standard Clearance ou $Cs = \frac{U\sqrt{V}}{S}$.

En résumé :

La *Standard Clearance* indique la capacité d'élimination des reins lorsque le volume urinaire moyen est de 1 centimètre cube par minute.

La *Maximum Clearance* indique la capacité d'élimination uréique maximum dont le rein est capable grâce à un important volume urinaire, atteignant ou dépassant 2 centimètres cubes par minute.

Les chiffres moyens sont pour Cm : 75 centimètres cubes ; pour Cs : 54 centimètres cubes.

La Maximum Clearance est normalement de 40 o/o supérieure à la Standard Clearance ; habituellement mais non toujours ces chiffres sont altérés au même degré dans les cas pathologiques.

Moller, Mac Intosh et van Slyke, en 1928, apportent une confirmation des faits précédents.

Application de la formule de van Slyke. — Si dans un cas donné le volume urinaire excède 2 centimètres cubes par minute, on recherchera la Maximum Clearance ; si au contraire le volume urinaire n'atteint pas 2 centimètres cubes, c'est la Standard Clearance qu'on calculera. On fait deux calculs pour les urines, l'un sur l'échantillon des urines de la première heure, l'autre sur celui de la seconde et on prend la moyenne.

Formules corrigées. — Les auteurs ont proposé deux modifications :

1° Calcul des formules en pourcentage de la moyenne normale :

$$Cm = \frac{100\,UV}{75\,S} = 1{,}33\,\frac{UV}{S}$$

$$Cs = \frac{100\,U\sqrt{V}}{54\,S} = 1{,}85\,\frac{U\sqrt{V}}{S}$$

2° Calcul en tenant compte de la surface du rein. Van Slyke fixe à 1 m² 73 la surface moyenne d'un homme de 25 ans et il prend ce chiffre pour unité de comparaison :

$$Cm = \frac{V}{S}\,.\,V\,.\,\frac{1{,}73}{X}$$

$$Cs = \frac{U}{S}\,\sqrt{V}\,.\,\frac{1{,}73}{X}$$

X représentant la surface du corps à étudier.

Des tables facilitent les corrections, surtout importantes chez l'enfant, car entre 1 m. 57 à 1 m. 81, les différences sont négligeables.

Résultats de l'épreuve chez le sujet normal ou pathologique. — Van Slyke, étudiant un grand nombre de sujets normaux, trouve des Standard Clearance allant de 40 cm³ 1 à 68 cm³ 3 de sang : 54 cm³ 5 en moyenne.

Bruger et Mosenthal admettent des chiffres plus élevés avec comme moyenne 69 centimètres cubes.

En tous cas la zone d'oscillation est extrêmement large entre 52 o/o et 132 o/o d'un moment à l'autre chez le même sujet (en 3 heures l'Urea Clearance peut passer chez le même sujet de 132 à 73 o/o), reflétant la souplesse fonctionnelle du rein normal ; à mesure que le rein s'altère, les variations se font moindres, le rein semblant se fixer à un degré d'effort maximum (toujours au-dessous cependant de la moyenne normale). Un chiffre constamment bas reflète la fixité de l'effort rénal, donc l'importance de son atteinte fonctionnelle.

Bruger et Mosenthal donnent les chiffres suivants :

Urea clearence > 75 o/o	Pas de trouble fonction rénale uréique.
» entre 75 et 50 o/o . .	Cas douteux.
» < 50 o/o	Trouble fonctionnel uréique certain.
» < 20 o/o	Troubles graves de sécrétion uréique quoique de nombreux mois de survivance soient encore possibles.
» < 10 o/o	Pronostic immédiat grave.
» < 5 o/o	Évolution fatale en quelques jours.

Van Slyke insiste sur ce fait qu'il s'agit là d'épreuves caractérisant les troubles fonctionnels ; elles ne sont d'aucune valeur pour préjuger de l'état anatomique.

Technique de l'épreuve de van Slyke (Möller, Mac Intosh et van Slyke). — Sujet à jeun.

Épreuve effectuée *le matin* : c'est le matin que les variations dans le métabolisme de l'urée sont sujettes aux écarts les plus faibles.

Sujet reste couché (van Slyke et Rose) : l'influence de la marche est sans importance sur les sujets ayant plus de 50 o/o d'élimination uréique normale, mais elle risque d'affaiblir les résultats si le malade a des fonctions rénales diminuées de moitié.

Phases de la recherche. — *a*) Le sujet vide sa vessie à 9 heures et boit un verre d'eau.

b) A 10 heures : le sujet urine : premier échantillon. Puis il boit un deuxième verre d'eau.

c) A 10 h. 05 : on prélève un échantillon de sang par ponction d'une veine du bras.

d) A 11 heures : le sujet urine : on recueille ce deuxième échantillon.

Les heures doivent être strictement observées ou plutôt les temps de chaque période exactement mesurés. Il n'est pas absolument nécessaire que le temps qui sépare chacune des émissions soit exactement d'une heure. Il peut être plus court ou plus long, à la condition qu'il y ait au moins 50 centimètres cubes d'urine pour chaque prise.

Recherches à effectuer. — *a*) Volume exact des deux échantillons d'urine.

b) Recherche de la concentration en milligramme pour 100 centimètres cubes dans chacun des deux échantillons.

c) Taux de l'urée dans le sang.

On fait donc la recherche de l'Urea Clearance dans deux échantillons et on prend la moyenne pour le résultat final.

Influence de certains facteurs. — Van Slyke a montré que l'Urea Clearance :

est augmentée par ingestion de caféine, de lait, d'acide glutamique ;

est diminuée par la pituitrine et des doses fortes d'adrénaline (les doses faibles l'augmentent).

Elle varie en proportion directe du flux circulatoire du rein, mais elle n'est pas modifiée par la présence d'œdème périphérique.

Elle s'élève avec un régime riche en protides et s'abaisse avec un régime pauvre en protides ou avec le jeûne ; les différences peuvent osciller entre 15 centimètres cubes et 90 centimètres cubes par minute. Kaitmann constate que les faits précédents ne sont exacts qu'avec un rein à fonction normale ; si la fonction est diminuée de moitié, un

régime pauvre en protides laisse l'Urea Clearance sans changement ou même l'élève.

Page montre que chez les néphritiques les diurétiques xanthiques tels que la caféine, la diurétine, ou les diurétiques mercuriels sont sans changement sur le test de van Slyke.

Critique de l'épreuve de van Slyke. — Des facteurs extra-rénaux peuvent jouer un rôle dans le métabolisme de l'azote et troubler les épreuves fixant les lois de la sécrétion uréique dans les rapports où le rein a une part unique exclusive.

Une excrétion uréique très abaissée perturbe les résultats.

L'épreuve de van Slyke permettrait pour Pasteur Vallery-Radot, Delafontaine et J. F. Porge, d'estimer la *souplesse du travail rénal*.

Pour eux, la constante d'Ambard et l'épreuve de van Slyke ne s'excluent pas mais se complètent. La dernière devrait être seule employée en cas d'oligurie ou de polyurie qui rendent les résultats de la K d'Ambard plus difficiles à interpréter.

A notre avis seules les études expérimentales peuvent trancher la question et à ce point de vue la K d'Ambard répond à ces desiderata.

RAPPORT URÉIQUE HÉMATO-URINAIRE DE COTTET

Cottet juge l'activité fonctionnelle rénale pour l'urée par le rapport entre le taux de l'urée sanguine, dosée le matin à jeun, et la quantité de l'urée contenue dans toute l'urine des 24 heures (1).

On divise le chiffre qui exprime le nombre de centigrammes de l'urée sanguine (exprimé en grammes), dosée le matin à jeun, par le chiffre qui exprime le nombre de grammes de l'urée urinaire des 24 heures.

Le chiffre ainsi obtenu exprime le rapport réel entre le taux de l'urée sanguine et l'urée urinaire des 24 heures.

Par exemple : un sujet a 0,35 d'urée :

il existe 26 grammes d'urée dans l'urine des 24 heures,

le rapport est $\frac{35}{26} = 1{,}34$.

Ce rapport, pour apprécier le pouvoir sécrétoire intrinsèque du rein, doit tenir compte de la quantité d'urée excrétée en 24 heures et du volume des urines de 24 heures. Pour une excrétion moyenne d'urée comprise entre 15 et 30 grammes et pour un volume d'urine des 24 heures de 1.500 centimètres cubes, la valeur du rapport est comprise

(1) *Presse méd.*, 22 mars 1933, n° 23 ; *Les troubles de l'élimination urinaire de l'urée*, 1933, Masson, édit.

entre 1 et 2,10 chez les sujets à reins sains, il s'élève d'autant plus que le rein est plus altéré et fonctionne moins bien.

L'auteur estime par ce rapport avoir une image exacte du travail rénal donné, dans des conditions données.

Objections. — Ce rapport a pour lui son extrême simplicité. Il aurait donné à Cottet des résultats cliniques intéressants. On peut cependant objecter à Cottet qu'une prise de sang à 9 heures, et une prise globale des urines se heurtent à cette cause d'erreur importante que le rein élimine l'urée à des concentrations très variables pendant 24 heures et qu'on n'a pas le droit de dire qu'une urée du sang de la matinée puisse être comparée avec une urée du soir, de l'après-midi, de la nuit, etc., et cette cause d'erreur n'existe ni dans la constante d'Ambard, ni dans le coefficient de van Slyke.

De plus, comme le disaient fort bien Ambard et v. Slyke, leur rapport a trait non à un état anatomique de l'organe, mais à son fonctionnement.

Nous sommes, par contre, tout à fait d'accord avec Cottet sur la nécessité de ne pas confondre travail, fonctionnement et pouvoir sécrétoire.

B. — Débits des autres substances sans seuil.

L'étude du débit des autres substances (dites sans seuil) doit être faite en prenant pour base les deux lois suivantes, d'après Ambard :

Première loi : Les constantes sécrétoires de toutes les substances sont numériquement identiques.

Si chez un sujet K urée = 0,07, on devra trouver K iode = 0,07, K glucose = 0,07, etc.

Deuxième loi : Les constantes sécrétoires sont identiques à la condition de recalculer les débits pour des concentrations *isomoléculaires* ou *isoioniques* selon qu'il s'agit d'un non-électrolyte ou d'un électrolyte.

Pour l'urée on a choisi la concentration urinaire étalon de 25 0/00.

Débit de l'iode. — Le débit de l'iode doit être étudié non sous forme d'iodure mais sous forme d'ion I isolé.

Le poids anatomique de I étant 126,9, sa concentration isoionique avec 25 0/00 d'urée sera de 52,5 0/00. Ambard, Chabanier et Ibarra-Loring ont vérifié pour l'I la réalité du débit et de la constante suivant les lois précédentes. Le dosage de l'iode doit se faire sur le plasma, il ne peut être effectué sur le sérum, et enfin le liquide doit être exempt de globules.

Ambard et Oschman ont montré qu'il y avait exagération de l'élimination de l'iode sous l'influence de la polyurie même lorsque la constatation de l'iode dans l'urine est très faible.

Débits de SO^4. — Le poids moléculaire de SO^4 étant 96, sa concentration isoionique par rapport à 25 o/oo d'urée est de 40 o/oo. Ambard, Chabanier et Ibarra-Loring ont étudié ce débit et cette constante.

Débit des substances colorées. — *Bleu de méthylène* — Son étude se prête mal à la recherche de la constante ; son dosage n'est que très approximatif. On a constaté qu'il existait un parallélisme assez net entre les variations d'élimination du bleu et l'état de la constante uréo-sécrétoire (Widal, A. Weill et Abrami, Castaigne, Chevassu et Savidan, etc.).

Schulmann et Justin Besançon seraient arrivés, en utilisant sur du sang désalbuminé le chauffage simple, à doser colorimétriquement le bleu de méthylène dans le sang ; ils ont ainsi pu calculer une constante « glauco-sécrétoire » qu'ils ont trouvée sensiblement identique à la constante uréo-sécrétoire.

K urée	*K bleu*
0,07	0,094
0,13	0,114
0,12	0,12

Phénolsulfonephtaléine. — Rowntree et Geraghty (1) ont étudié la sécrétion de cette substance par le rein et ont même proposé de l'utiliser pour se renseigner sur l'état fonctionnel des reins. Widal, A. Weill, Pasteur Vallery-Radot (2) ont montré le parallélisme qui existait entre l'azotémie, la K et l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Un grand nombre de recherches confirmatives ont été faites depuis. Pour Chabanier le parallélisme ne saurait exister car l'état du foie influe sur l'excrétion du colorant.

Acide salicylique. — Chabanier, Lebert et Lobo-Onell (3) admettent qu'à côté des substances sans seuil rénal, non adhérentes aux albumines du plasma et des substances à seuil rénal vrai et non adhérentes également aux albumines du plasma, il existe des substances à pseudo-seuil rénal par collage aux albumines du plasma et dépourvues en réalité de seuil rénal vrai. L'acide salicylique rentrerait dans ce groupe. La sécrétion de l'acide salicylique par le rein serait fonction de deux facteurs : 1° la valeur sécrétoire des reins (donnée par la constante uréo-sécrétoire, et 2° le degré d'adsorption de l'acide salicylique par le plasma ; cette donnée du reste ne varie guère d'un sujet à l'autre et oscille entre 15 à 25 o/o.

(1) *Arch. int. med.*, 1912, t. IX, p. 284 ; *Transact. 9th Congr. Amer. Phy. and Surg. Washington*, 1913, pp. 23-39.
(2) *Presse Médicale*, 1914, p. 565 et th. Ch. Vallery-Radot, 1918.
(3) *Soc. Biol.*, mars 1923.

2° DÉBITS DES SUBSTANCES AVEC SEUIL

Certaines substances, que le rein excrète, ne sont éliminées par le rein que lorsqu'elles atteignent dans le sang une certaine concentration. Ce niveau au-dessus duquel elles commencent seulement à être excrétées représente ce qu'Ambard a étudié sous le nom de *seuil*.

Nous reviendrons plus loin sur la valeur et la signification exacte de ce terme. Nous admettrons dans ce chapitre la réalité de son existence. Ambard a proposé une théorie relative au débit des substances avec seuil, appuyée sur les postulats suivants :

1° Ce qui importe pour le débit d'une substance avec seuil, c'est non pas le taux plus ou moins élevé de concentration de cette substance dans le sang, mais la *quantité de cette substance qui dépasse son seuil* : c'est ce qu'il a appelé *excès sur le seuil*. Il a formulé ce fait en disant : « *les débits sont réglés par les excès sur les seuils* ».

2° Le seuil est non seulement différent d'un sujet à l'autre, mais il varie sous des influences multiples chez un même sujet : c'est ce qu'il traduit en disant « *les seuils sont mobiles* ».

L'étude du débit des substances à seuil rend donc indispensable la recherche du seuil pour chaque sujet, à un moment déterminé.

Sans doute, on peut par des artifices, arriver à abaisser à tel point la chlorémie par exemple que la sécrétion chlorée cesse ; on obtient ainsi le seuil du chlore. Mais ce chiffre n'est valable que pour le seul individu en expérience, et pour le moment même où il a été recherché.

L. Ambard et André Weill ont tourné la difficulté de la façon suivante : Se basant sur *l'identité des constantes*, ils calculent la constante uréo-sécrétoire du sujet. Admettons par exemple que K = 0,13.

Ils établissent alors l'équation suivante en remplaçant Ur par « excès sur le seuil de Cl ou X » et en recalculant pour une concentration isoionique de Cl pour 25 0/00, c'est-à-dire 14,79.

Supposons dans cet exemple (1) : Chlorémie = 3,50
K urée = 0,13
Débit Cl recalculé à 14,79 = 8,87

$$\text{Nous pouvons écrire : K urée} = \text{KCl} = \frac{\text{excès sur seuil ou X}}{\sqrt{\text{D à 14,79 p. 1.000}}} = \frac{X}{\sqrt{8,87}}$$

ou encore : $X = 0{,}13 \times \sqrt{8{,}87} = 0{,}386.$

ou encore : $\text{Seuil} = \text{Chlorémie} - X = 3{,}50 - 0{,}386 = 3{,}114.$

Ce repérage très ingénieux du seuil s'appuie entièrement sur l'identité des constantes. Cette identité considérée par L. Ambard et ses col-

(1) Le calcul pour Ambard serait très simple et son exactitude ne dépendrait que de l'exactitude des dosages. Elle serait indépendante de certaines erreurs grossières (volume inexact des urines, etc.).

laborateurs, A. Weill, Onell, Chabanier comme démontrée, n'est pas admise par tous les physiologistes. Nier *l'identité des constantes* c'est *nier également* ce repérage du seuil.

L. Ambard reconnaît qu'il existe dans son calcul théorique du seuil une part d'hypothèse, il la considère comme *très réduite*.

Nous conclurons que le débit des substances avec seuil obéit à des lois plus complexes que les débits des substances sans seuil ; qu'il faut faire entrer ici en ligne le compte le *taux de l'excès sur le seuil*. Si nous admettons l'hypothèse d'Ambard, nous allons voir combien les phénomènes se simplifient, on peut les faire rentrer tous en réalité dans les mêmes lois ; aussi bien valables pour les substances avec ou sans seuil. Cette simplification des phénomènes satisfait évidemment l'esprit au premier abord mais répond-elle réellement à la réalité des faits ? La question doit encore rester en suspens tant que la part d'hypothèse renfermée dans la loi d'identité des constantes ne sera pas écartée. Mais en physiologie, la part d'hypothèse reste toujours plus ou moins grande et nous devons reconnaître le grand mérite qu'ont eu L. Ambard et ses élèves de proposer des hypothèses qui conduisent à des lois relativement simples de l'excrétion urinaire ; hypothèses fertiles en déductions diverses.

DÉBIT DE LA GLYCÉRINE

Le poids de la glycérine est de 90. Sa concentration isomoléculaire avec 25 o/oo d'urée est de 38,3.

Comme Nicloux l'avait pensé, il existe un seuil pour la glycérine mais il est FAIBLE. Pour Nicloux il serait de 0 gr. 025 o/oo ; pour Chabanier de 0,03 o/oo ; le seuil paraît *très fixe*.

DÉBIT DU GLUCOSE

L. Ambard pour démontrer l'identité des constantes glyco et uréo-sécrétoire et l'existence d'un seuil pour le sucre s'est basé sur la glycosurie phlorizosidique.

Il admet tout d'abord (1) comme vraie l'hypothèse mentionnée déjà par Gottlieb et Meyer que le phlorizoside *abaisse* le seuil du glucose.

Chabanier et Sa cherchèrent alors à abaisser le seuil au point de l'annuler, en utilisant le phlorizoside.

Ils admettaient qu'on pouvait considérer le seuil comme annulé dans les conditions suivantes :

1° Le débit du glucose, observé au cours de glycémies constantes,

(1) *Arch. urol. Necker*, juin 1913, t. III.

après s'être élevé à mesure qu'on augmentait les doses de phlorizoside, ne s'élève plus et reste constant ;

2° La constante uréo-sécrétoire ne se modifiant pas à la suite des injections progressivement croissantes de phlorizoside (Chabanier et Onell), la constante glyco-sécrétoire étant identique *par hypothèse*, on ne peut admettre le seuil comme annulé que si les grands débits de glucose obtenus correspondent aux débits calculés en fonction de la *glycémie totale* et d'une constante glyco-sécrétoire établie comme celle de l'urée.

Le poids moléculaire du glucose étant 180, sa concentration iso-moléculaire à 25 o/oo d'urée est de 75.

Dans une série d'expériences conduites comme il a été dit plus haut, Chabanier et Sa ont confirmé les faits précédents. L. Ambard conclut :

1° Que la glycosurie phlorizosidique est bien une glycosurie par abaissement du seuil ;

2° Qu'il existe une constante glyco-sécrétoire, qui doit être calculée en prenant comme concentration étalon la concentration de 75 o/oo isotonique de la concentration de 25 o/oo choisie comme étalon pour l'urée, toute autre concentration rendant impossible l'interprétation des résultats ;

3° Que la constante glyco-sécrétoire est identique à la constante uréo-sécrétoire.

Caractères du seuil du glucose. — Le seuil du glucose n'est pas de 3 o/oo comme l'admettait Claude Bernard ; il existe des glycosuries avec des glycémies inférieures à 3 grammes et on peut constater des glycémies supérieures à 3 grammes sans glycosurie.

Le seuil est différent chez chaque sujet ; il est variable avec chaque malade ; c'est l'*excès sur le seuil* qui règle l'étendue de la glycosurie (1).

D'une façon générale les valeurs du seuil sont cependant liées pour Ambard aux valeurs de la glycémie.

Aux glycémies faibles correspondent des seuils très voisins de la glycosurie.

Quand la glycémie augmente, le seuil s'élève mais moins vite que la glycémie : d'où exagération des excès sur le seuil plus ou moins marqués, d'où glycosurie plus ou moins forte.

Kerpel-Fronius, utilisant le procédé de Rehberg à la créatinine, admet que l'administration de glucose inhibe la résorption tubulaire qui normalement est de 98 o/o ; elle tombe à 65 o/o.

Certaines substances (adrénaline, hypophyse), la piqûre du plancher du quatrième ventricule déterminent une élévation de la glycémie et une élévation du seuil ; on comprend dès lors que la plus ou moins

(1) On n'oubliera pas que l'urine normale renfermerait du glucose pour beaucoup d'auteurs ; en sorte que normalement seuil et glycémie seraient très voisins l'un de l'autre sans se confondre.

grande élévation du seuil par rapport à la glycémie déterminera une glycosurie plus ou moins élevée ; celle-ci pouvant même manquer lorsque le seuil s'élève beaucoup.

Ambard se demande si le seuil du glucose n'est pas sous la dépendance d'une hormone hypothétique.

Robison a attiré l'attention sur une liaison éventuelle possible des métabolismes phosphorés et glucidiques au niveau du rein. L. Brull insiste avec juste raison sur l'importance du phénomène étudié également par Jacobsen et Iversen ; pour eux, la réabsorption tubulaire du glucose serait liée au métabolisme du P dans le rein et influencerait de la sorte la proportion de P réabsorbé.

DÉBIT DU CHLORE

Débit ionique et moléculaire. — Le débit du chlore se heurte à une difficulté spéciale qui a été fort bien mise en lumière par L. Ambard.

Pour les iodures et les sulfates, la conception d'une sécrétion *purement ionique* peut très bien être admise pour les calculs, l'erreur résultant de la non-observation du débit moléculaire étant pratiquement nulle, par suite de la très forte ionisation de ces substances dans le sang, étant donnée leur faible concentration.

Il n'en est pas de même pour NaCl. Il y a environ 6 o/oo de Cl exprimé en NaCl dans le sang ; à cette concentration NaCl n'est dissocié qu'à 85 o/o. NaCl à l'état de molécule peut donc atteindre dans le sang :

$$\frac{6 \times 15}{100} = 0 \text{ gr. } 90.$$

Or, o gr. 90 suffisent à assurer un débit qui peut atteindre 150 grammes et plus chez un sujet normal.

Doit-on admettre :

1° Que seul le Cl commande le débit ;

2° Que le débit est conditionné à la fois par NaCl et Cl ;

3° Que le débit est commandé par les molécules NaCl.

Pour donner une réponse, il faudrait pouvoir annuler le seuil de Cl et de NaCl. Or, on ne le peut pas.

L. Ambard *admet l'hypothèse que seuls les ions Cl interviennent*, et il base tous ses calculs sur cette hypothèse ; il admet que « la base de nos calculs restera donc forcément hypothétique pour le moment ».

Seuil du Cl. — L'existence d'un seuil pour Cl paraît ressortir des faits suivants :

Étude de la chlorémie. — *a) Chez le sujet normal* la chlorémie du plasma, la seule qui importe pour la sécrétion rénale, oscille entre 3.39

et 3,95 o/oo ; les variations du chlore peuvent donc atteindre *40 centigrammes par litre.*

b) Lorsqu'on fait varier l'alimentation *les modifications de la chlorémie se font dans les mêmes limites que chez le sujet normal.*

Avec un régime achloruré : la chlorémie ne tombe pas au-dessous de 3,44 o/oo.

Avec un régime hyperchloruré la chlorémie ne s'élève pas au-dessus de 3,95 o/oo.

c) Il ne semble pas exister de *parallélisme constant entre la chlorémie* et les *débits chlorés.*

L. Ambard, Chabanier, Lobo-Onell, A. Weil ont montré que la proposition précédente n'était pas absolument exacte.

Si on compare les débits et la chlorémie à un moment assez éloigné des repas, le matin à jeun par exemple, il y a un rapport assez net entre les deux facteurs. Par contre, si l'observation est faite avant et après les repas, ce parallélisme cesse car le débit chloré diminue beaucoup après les repas.

On en peut donc conclure que d'une *façon générale* le parallélisme entre les deux facteurs fait défaut :

d) Si par l'injection de sulfate de soude dans les veines, on arrive à diminuer le taux de NaCl du sang, on constate que pour un certain taux de chlorémie, la chlorurie cesse (Magnus).

Étude du débit chloré FONDÉ SUR L'EXISTENCE D'UN SEUIL. Elle se base sur les deux hypothèses suivantes :

a) La *sécrétion de NaCl est commandée par les seuls ions Cl ;*

b) Il y a *identité entre les différentes constantes.*

L. Ambard étudie le débit du chlore : « L'étude que nous allons entreprendre consistera à doser la chlorémie et la chlorurie dans des circonstances variées. Si avec des débits chlorés variés nous trouvons des chlorémies telles que ces dernières diminuées d'une certaine valeur, que nous appellerons *seuil*, donnent des restes qui sont proportionnels aux débits chlorés, nous serons amenés à penser que le seuil était constant dans ces diverses expériences. Si avec des débits chlorés variés, nous trouvons au contraire des chlorémies constantes, c'est que quelque chose s'est modifié du côté du rein, et ce sera vraisemblablement le seuil rénal pour Cl. »

Chabanier, constatant la mobilité générale du seuil, admet que chez certains sujets le seuil de chlore varie très peu et peut être considéré comme sensiblement constant. « Chez de semblables sujets, le seuil étant fixe, il devient possible d'étudier le rapport du sang (chlorémie seuil) et du débit du chlore dans l'urine, en d'autres termes la constante chloro-sécrétoire. »

Chaussin a reproché véhémentement à Chabanier cette façon d'opérer : « choisir des sujets anormaux pour la vérification ne donne pas une entière satisfaction à l'esprit. Ce système ingénieux : de la rareté

des sujets à seuil fixe et de la mobilité du seuil en général, est une puissante armature contre les vérifications de contrôle ; si les nombres trouvés ne vérifient pas l'hypothèse d'une constante chloro-sécrétoire identique à la constante uréo-sécrétoire, c'est que le sujet est à seuil mobile », et Chaussin conclut à l'inexistence de la constante chloro-sécrétoire.

Nous avons indiqué plus haut, sur quels postulats reposait l'étude du seuil chloré et la constante chloro-sécrétoire pour Ambard ; si Chaussin n'admet pas l'identité des constantes, la discussion tombe d'elle-même. Mais L. Ambard est parfaitement en droit d'admettre la possibilité de seuils les uns fixes, les autres mobiles, et il est certain que si les seuils sont fixes chez certains individus, et mobiles chez d'autres, la théorie d'Ambard peut se concevoir et cadre avec les faits observés. Nous reviendrons plus loin sur ces points.

Caractères du seuil du Cl. — 1° L'ingestion de chlorures chez l'individu sain détermine une élévation de la chlorémie et une baisse de la chlorurie. Ambard déduit que l'ingestion de chlorure produit un relèvement du seuil. Après ce relèvement le seuil s'abaisse. Pareil phénomène se produit, beaucoup plus marqué, dans les néphrites hydropigènes chez lesquelles Widal avait montré que l'ingestion de sel réduit la sécrétion chlorée ; Ambard et André Weill concluent dans ces cas à un relèvement du seuil ; de Meyer à observé dans la polychlorurie expérimentale une chute du seuil du NaCl ;

2° Avec une chlorémie habituellement faible (régime hypochloré) le seuil se relève un peu ; le taux de la chlorémie règle le niveau du seuil ;

3° Dans la néphrite hydropigène on constate un relèvement du seuil ; si un sujet néphritique retient le sel, c'est parce que le seuil est « relativement trop élevé vis-à-vis de sa chlorémie » (Widal, Ambard et A. Weill, 1912).

4° Il faut faire jouer un rôle au *p*H sanguin et au PI des albumines dans les variations du seuil et l'excrétion du NaCl.

Pour Rehberg, le Cl a un seuil pour les concentrations dans le plasma inférieures à 370 milligrammes o/o ; pour les concentrations supérieures, il n'y aurait pas de seuil. Il ajoute que le Cl en réalité n'a pas de seuil, ce serait le Na qui en aurait un.

Aitken estime que l'idée d'un seuil rénal pour les chlorures doit être abandonné.

Recherche de la constante chloro-sécrétoire. — Les dosages du Cl du sang doivent être effectués sur le plasma ou le sérum ; c'est la *partie liquide* du sang qui commande l'excrétion chlorurée. Le plasma renferme en moyenne 3,60 de Cl, les globules rouges 1,8 o/00 ; il faut *donc que le sérum soit exempt de globules*.

Le sang doit être mis dans un flacon bouché ; il faut, de plus, pour

éviter l'évaporation, laver avec le sérum qu'on prélève, le bouchon et la partie supérieure du vase.

Enfin, comme il existe une certaine diffusion du Cl dans les globules, Chabanier et Joachimnides ont montré qu'il ne fallait pas prélever le sérum plus de 3 ou 4 heures après la prise de sang, la quantité de Cl diffusé ne dépasse pas alors plus de 2 à 3 centigrammes la quantité qui est contenue dans le plasma au moment de la saignée (1).

SEUIL DU BROME

La sécrétion du brome présente des caractères particuliers qui ont été étudiés par Ambard.

1° Nencky et Schumow-Siamanowsky (1), Kenkel (2), Fessel (3) avaient constaté que l'injection de bromure alcalin est suivie d'une élimination peu intense de brome, mais que cette élimination se prolonge pendant fort longtemps ; de plus, le sang, malgré la présence de faibles quantités de brome dans l'urine, en renferme de fortes quantités :

Sang	3 gr. 41
Urine	0 gr. 85 (Nencky)

L. Ambard ayant fait des constatations analogues en conclut :

a) *Qu'il existe un seuil pour le brome* : il s'agit cependant d'une substance médicamenteuse et qui ne semble pas nécessaire à l'organisme ; il y a là une exception à la règle émise primitivement par Ambard et à laquelle du reste il admet même bien des exceptions : les substances dites excrémentitielles sont sans seuil (comme l'urée).

b) Que ce seuil est *constamment très voisin* de la *bromurie*, puisque ce « seuil facultatif » paraît suivre constamment les variations du taux de la broménie.

2° Ce seuil est *mobilisable* artificiellement — si on donne pendant un certain temps de grandes quantités de bromures, il arrive un moment où l'organisme élimine par jour le brome ingéré ; cette quantité peut atteindre plusieurs grammes ; l'excès de la broménie a fini par abaisser le seuil du brome.

3° *Le seuil du brome est lié avec celui du chlore.* — Lorsqu'on donne des bromures à un sujet, le brome retenu dans l'organisme se

(1) Les travaux des auteurs américains sur l'eau intra et extra-cellulaire aboutissent à ce résultat que la presque totalité du NaCl de l'organisme est dissoute uniquement dans le liquide extra-cellulaire et que les cellules n'en contiennent pas ; la membrane cellulaire est imperméable au sodium, au chlore et au potassium (Gamble, Peters, Darsow et Yannet-Bourdillon). On peut objecter du reste que les hématies n'ont pas de membrane véritable.

(1) *Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol.*, t. XXXIV, pp. 313-315.

(2) *Sitzungsber. d. Phys. med. Gesell. z. Würsburg*, 1898, p. 42.

(3) *Munch. med. Woch.*, 1899.

substitue au chlore dans certaines sécrétions comme la sécrétion gastrique (Nencky).

Un surplus d'ingestion de chlore abaisse le seuil du brome et provoque son élimination (Fessel). Wyss, Bönniger, Bernouilli, Cushny, ont insisté sur cette propriété spéciale des bromures vis-à-vis des chlorures.

M[lle] Chalagnon a repris récemment le problème de l'élimination du brome ; la moyenne de la bromurie physiologique est de 2 mgr. 5, la bromémie est de 0 mgr. 90 à 4 milligrammes 0/00. L'auteur confirme le rôle du bilan chloré dans le processus de l'élimination du brome.

Nous ferons remarquer que ces faits paraissent bien constituer des exceptions à la règle générale admise par Ambard touchant l'indépendance des seuils. Nous verrons qu'il existe d'autres exceptions à celle-ci.

Il s'agit là d'un phénomène très spécial : le seuil du brome a « partie liée », comme l'écrit Ambard, avec celle du Cl, et cette partie se trouve liée de telle sorte qu'entre le chlore et le brome l'organisme ne paraît marquer qu'une préférence infime pour le chlore.

DÉBIT DE L'EAU

On doit considérer la sécrétion de l'eau à l'égard de celle des autres constituants de l'urine. Cushny insiste avec juste raison sur ce fait « qu'on a trop tendance en général à considérer l'excrétion de l'eau par le rein comme quelque chose de spécial et de différent des autres constituants de l'urine ». Ambard a montré également toute la difficulté du problème de la sécrétion de l'eau.

Facteurs influant sur le débit de l'eau. — On peut étudier l'influence sur cette sécrétion :

1° Du liquide qui est fourni au rein ;

2° De la circulation rénale ;

3° Des autres constituants de l'urine ;

4° Du système nerveux,

et chercher s'il existe un rapport déterminé permettant d'établir les lois concernant les débits de l'eau.

A. Modifications du liquide apporté au rein.

Une remarque très importante doit être faite ici. L'augmentation d'apport d'eau à l'organisme n'est pas nécessairement suivie d'une exagération d'apport au rein. Il se produit très rapidement un échange entre les cellules du rein et le plasma.

On augmente l'apport d'eau au rein ; cette augmentation d'apport est-elle suivie de polyurie et dans quelles conditions celle-ci se produit-elle ?

1° Eau distillée et Eau ordinaire. — On a fait une série d'expériences avec de l'*eau distillée* ; or, il n'est nullement prouvé que lorsqu'on dépasse un certain taux, on ne provoque pas au niveau de l'organe de véritables altérations ; de plus, l'injection intraveineuse d'une substance quelconque est une technique déplorable en ce qui concerne l'étude de la sécrétion rénale ; on apporte de ce fait des perturbations telles que les résultats obtenus cessent d'être physiologiques.

Injection intra-veineuse. — Thompson, à la suite d'injection intraveineuse en quantité égale à environ le tiers du sang, n'observa aucune augmentation de la diurèse. Lorsqu'on atteint le chiffre de 4 o/o par rapport au poids du corps, l'eau distillée injectée amène une destruction des globules du sang et l'hémoglobine apparaît dans l'urine.

Westphal observe une diurèse relativement abondante surtout si les injections sont fractionnées. Frey n'en constate pas. Ginsberg, après injection dans les veines intestinales n'obtient pas d'augmentation de la diurèse.

En général, à la suite d'injection d'eau distillée, il ne se produit qu'au bout de quelques heures une très légère augmentation du volume urinaire.

Govaerts et Cambier observent une légère augmentation de la diurèse aqueuse avec réduction des chlorures puis la diurèse s'arrête pendant 40 minutes à 1 heure ; on voit surtout des phénomènes de shock, puis une polynucléose considérable s'installe avec des chlorures en abondance.

L'introduction d'eau dans la circulation amène la diurèse aqueuse, puis celle-ci est freinée par des phénomènes de shock : frissons, tremblements, nausées et il apparaît alors une véritable polyurie tardive hyperchlorée. Cette diurèse hyperchlorée paraît avoir comme stimulus non pas la quantité d'eau injectée mais les perturbations causées par cette injection. Il s'agit là d'une diurèse de shock.

Injection sous-cutanée. — Ginsberg, Cow (1912), à la suite d'injection d'eau distillée, n'ont produit aucune augmentation immédiate du volume urinaire. Ce n'est qu'au bout de 1 à 2 heures que commence l'augmentation du volume urinaire.

Ingestion d'eau. — L'eau ordinaire absorbée par le tractus gastro-intestinal amène une augmentation du volume de l'urine qui débute au bout de 20 à 30 minutes (30 à 40 pour Ambard), atteint son maximum en 1 à 2 heures et retombe lentement à nouveau. Guyon et Albarran ont montré que cette polyurie provoquée est d'autant plus faible que les reins sont plus lésés. Albarran, Vaquez et Cottet, Volhard (1) ont même pro-

(1) Les épreuves de Volhard font intervenir les pouvoirs de concentration et de déconcentration.

posé l'épreuve de la polyurie expérimentale pour juger de l'état fonctionnel des reins. On s'est également servi de cette polyurie provoquée pour étudier le fonctionnement séparé des deux reins.

Chevassu et Moreno (1), Leguen et de Berne-Lagarde (2), ont montré qu'une mauvaise réaction à la polyurie expérimentale n'a de signification qu'à la condition d'être *permanente*.

Du reste, il semble bien qu'il existe une certaine indépendance entre la sécrétion de l'eau et celle des autres substances et que l'épreuve de la polyurie provoquée rend compte surtout de l'état de la sécrétion aqueuse bien plus que de celui du fonctionnement global des reins.

La polyurie provoquée par l'ingestion d'eau n'exige pas l'emploi de fortes quantités d'eau.

Hashimoto établit qu'environ 10 centimètres cubes d'eau par kilogramme de poids donnés par la bouche à un chien suffisent à provoquer une augmentation nette de la diurèse. Ces petites quantités d'eau ingérée du reste n'agissent pas en tant qu'*eau distillée* ; car l'eau absorbée dans le tractus gastro-intestinal se charge de sels et intervient en réalité comme une *injection saline diluée* en injection intra-veineuse (Hashimoto).

De grandes quantités d'eau prise par la bouche provoquent l'élimination d'une sécrétion profuse. Dreser trouva que la concentration totale de l'urine tombe après ingestion d'un litre de bière de $\Delta = 1,5$ ou $\Delta = 2,5$ à $\Delta = 0,16$ (soit le 1/10 de la normale). Macallum, Benson obtinrent une urine de $\Delta = 0,075$ (1/12 de la concentration normale) après avoir bu de grandes quantités d'eau. Frey, Haldane et Priestley observèrent chez les animaux les résultats équivalents ; la densité tombait de 1.020 à 1.001. Si le pourcentage des matières salines de l'urine (urée, phosphate, NaCl, etc.) s'abaisse, la quantité absolue (débit) est souvent au contraire augmentée.

Macallum et Benson ont montré que le Cl tombe plus rapidement que le K (en pourcentage) pendant la diurèse et s'élève ensuite plus rapidement lorsque la diurèse se termine.

La quantité absolue d'urée, de phosphate, sulfate, potassium augmente. La quantité absolue de NaCl augmente en général, mais ce chiffre dépend de l'état des tissus et de leur richesse en NaCl.

Hawk (1911, 1913, 1914), Labbé et Violle (1927), Mark (1935) ont montré que l'ingestion d'eau supplémentaire chez le chien au jeûne diminue l'élimination fécale de l'azote, des hydrates de carbone, des lipides et aussi de l'indican. L'excrétion urinaire des purines, de l'acide urique et de l'allantoïne serait accrue.

L. Brull, R. Poverman et H. Goffart (3) établissent qu'après polyurie

(1) *Rev. Gynecol.*, t. II, p. 421.

(2) *Journ. Urol.*, 1912, t. II, p. 461.

(3) *Soc. Biologique*, 30 mars 1935, t. CXVIII, p. 1630 ; *Arch. Int. de Physiologie*, fasc. juillet 1936, p. 238 et fasc. 3, 1936, p. 253.

provoquée et prolongée par ingestion d'eau, la polyurie n'a pas d'effet sur le débit urinaire du P, elle augmente au contraire les pertes de *magnésium* et de *calcium*. L'excrétion de Cl et de SO^4 a été faible. Il en résulte que dans les polyuries prolongées l'élimination du Ca et du Mg reste fonction du volume urinaire.

Govaerts oppose la diurèse provoquée par l'*injection intraveineuse d'eau : diurèse de choc tardive*, riche en chlorures et *celle secondaire à l'ingestion d'eau :* diurèse immédiate pauvre en substances dissoutes, le débit de l'eau seul est accru.

L'urine polyurique par ingestion d'eau présente *deux caractères principaux* pour L. Ambard :

a) la réaction de l'urine se modifie dans le sens de l'alcalinité : le test le plus direct de l'alcalinisation des urines est un déplacement du *p*H urinaire vers le *p*H fort. Ambard dans ses expériences a choisi tantôt la majoration des bicarbonates, tantôt la majoration du rapport $\frac{Cl}{Na}$ en faveur de Na : ces deux tests ne sont que « les divers aspects d'un même phénomène, à savoir les modifications que présente la sécrétion rénale, quand le rein sécrète une urine plus alcaline.

b) On constate une augmentation légère et transitoire du débit de Cl. Ambard ajoute à ces deux caractères :

c) L'augmentation de l'acide urique signalée par L. Morriss et M. Rees, Chabannier et Lobo-Onell qu'il n'a du reste jamais pu retrouver. L'excrétion urinaire des purines serait accrue ; dans toute polyurie on peut constater l'inversion du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{oxypurique}}$ (Le Breton et Kayser).

d) L'hyperallantoïnurie : l'augmentation pouvant s'élever à 500 0/0 (Ch. Kayser et Angel Establier y Costa) (1).

Si on force un sujet normal à boire quotidiennement pendant une dizaine de jours des quantités d'eau considérables, comme l'a fait W. H. Veil, 6 à 7 litres d'eau, cet abus temporaire de boisson crée pour Ambard un véritable diabète insipide caractérisé par un impérieux besoin de boire. Si le sujet est privé de boisson, on voit survenir une ascension de la chlorurémie sans sécrétion exagérée de chlorures. Comme dans le diabète complet (André Mayer), les phénomènes sont sous la dépendance d'un défaut de la sécrétion pituitaire créé par l'abus des boissons.

9° Injections de solutions salines. — L'injection intraveineuse de solutions salines (Ringer ou autres) peut provoquer une augmentation considérable de la diurèse. Mais il serait tout à fait inexact de croire que cette diurèse correspond à une sécrétion normale. Carnot et Rathery, en perfusant le rein avec du liquide de Ringer-Locke, ont montré que la sécrétion obtenue, qui était considérable, s'accompa-

(1) *Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol.*, 1929, n° 1, pp. 370-391.

gnait d'une altération des cellules rénales extrêmement marquée et constituait en réalité une simple filtration, le liquide perfusé et perfusant ayant une constitution identique ; la perfusion non plus de liquide de Ringer, mais de sang pur, amenait au contraire de véritables phénomènes de sécrétion rénale sans altération cellulaire.

L'acidification d'une eau salée augmente son pouvoir diurétique (Parkenstein).

3° ACTION DE CERTAINES SUBSTANCES A POUVOIR DIURÉTIQUE. — Ces substances agissent par des mécanismes divers : le KCl et le $CaCl^2$ par un effet d'acidose ; d'autres en intervenant sur les *systèmes* nerveux, vasculaire, etc., etc. (Voir Diurétiques).

État du plasma. — Si on étudie les modifications de l'hydrémie du sang à la suite d'ingestion d'eau, on constate que les modifications constatées sont très légères. Engel et Scharl, Macallum et Benson, Haldane et Priestley après ingestion de 3 litres d'eau, ne retrouvaient qu'une dilution sanguine extrêmement légère ; Priestley remarquait simplement un changement dans la conductivité électrique. Cushny insiste sur l'extrême sensibilité du rein ; son épithélium tubulaire étant beaucoup plus sensible que nos appareils de mesure, pour apprécier des changements dans la constitution du plasma. Chabanier et Joachimidès ont étudié à la suite d'ingestion d'eau le volume des urines, l'eau du sérum et l'index réfractométrique du sang. Ils n'ont constaté aucun parallélisme, aucune concordance constante entre le sens des variations de l'hydrémie et le sens des variations de la diurèse aqueuse.

On doit dans cette question très complexe de l'élimination et de la sécrétion de l'eau faire entrer en jeu un facteur qui a une importance capitale. Dans le plasma sanguin l'eau est liée (1) aux colloïdes (albumines) : une partie de cette eau peut être éliminée, mais à mesure que la concentration des éléments du sang s'accroît, la tension de la *solution se modifie*. Une chute de la pression osmotique des albumines provoque la polyurie.

(1) Les récents travaux de Gamble, Peters, Darrow et Yaunet-Bourdillon sur l'état de l'eau dans l'organisme apportent des éléments nouveaux au problème de la sécrétion de l'eau.

L'organisme humain contient 70 o/o d'eau soit pour un sujet de 70 kilogrammes, 50 kilogrammes d'eau. Cette eau comprend : 1° l'eau extra-cellulaire — existant dans le sang et le liquide interstitiel : cette eau renferme 4 o/oo de Cl — elle est libre. Son volume est de 15 à 16 litres ; une petite quantité d'albumine plasmatique se combine cependant avec l'eau ; 2° l'eau intracellulaire, ne renfermant pas de Cl ou très peu (dans les vacuoles). Elle est en général combinée aux protéines, mais une certaine quantité est libre et contenue dans les vacuoles cellulaires. Son volume est de 30 litres.

La membrane cellulaire est imperméable au Na, Cl et K, elle est perméable au glycose, à l'urée et aux carbonates.

Conclusions. — L'idée première qui vient à l'esprit concernant le rôle de l'ingestion ou de l'injection d'eau est l'existence d'une hydrémie sanguine avec dilution du sang : modification de la teneur du plasma en protéines et en sels, diurèse. Or, il s'en faut de beaucoup que ces phénomènes soient constants. On a cherché à caractériser l'hydrémie en dosant l'hémoglobine en numérant le nombre des hématies, en cherchant la densité du sang et l'indice réfractométrique. Or toutes ces recherches ont abouti à des données assez confuses.

Après l'ingestion ou l'injection d'eau distillée, Jones signale la diminution de densité du sang.

Bakwin, Strauss et Chages une diminution de l'indice réfractométrique ; Veil une diminution très légère ; Engel et Scharl, Schutz une absence de modifications.

McCallum et Benson, Haldane et Priestley, Govaerts, une absence ou un changement incomplet de variations de l'hémoglobine ; Daniel et Hogler, au contraire, Gollwitza et Rabl, Marx, Dresel et Leitner, une diminution marquée de celle-ci.

Oklein et Nonnenbruch notent une élimination des globules rouges.

Dresel et Leitner admettent l'augmentation du volume sanguin.

Si au lieu d'eau distillée on utilise des solutions salines, on observerait, pour Haldane et Priestley, une dilution sanguine mais celle-ci produit une diurèse moins intense que l'eau distillée.

Dans l'état actuel de la question encore fort controversée de la diurèse aqueuse, il ne semble pas que ni la dilution des colloïdes plasmatiques, ni l'augmentation de la teneur du sang en eau puisse expliquer la diurèse, mais bien la diminution de la concentration des sels dissous, c'est elle qui représenterait le stimulus de la diurèse. Priestley a constaté qu'après ingestion d'eau il existe régulièrement dans le sang veineux une diminution de la conductivité électrique correspondant à une réduction de la teneur du plasma en sels dissous, en particulier en NaCl.

Une place importante doit être faite aux modifications du *p*H sanguin et à l'acidose (extrait musculaire, effets de certains diurétiques, inhalation de CO^2, etc., etc.).

B. Influence de la circulation rénale sur la sécrétion de l'eau. — Ayant traité ailleurs cette question de l'influence de la circulation sur la sécrétion rénale en général (p. 657), nous rappellerons brièvement que si la circulation agit sur la sécrétion aqueuse, c'est bien plus encore par ses variations de vitesse que par les modifications de la pression sanguine. Cependant les expériences de Starling et de Verney montrent que les modifications de la seule pression du sang dans les vaisseaux sont un puissant facteur de la diurèse.

a) Lorsqu'on compare le *volume du rein* avant et pendant la diurèse aqueuse provoquée par une injection intraveineuse, on constate que le

volume du rein augmente en général avec le volume de l'urine (Starling). Cette augmentation de volume tiendrait à une augmentation du calibre des vaisseaux ; or lorsque le calibre des vaisseaux augmente, la circulation sanguine s'accélère. On en peut conclure que l'accélération de la circulation commande l'accélération du débit aqueux.

Pareille conclusion n'est pas absolument exacte ; Lamy, A. Mayer et F. Rathery ont montré qu'au cours des polyuries provoquées par des injections intraveineuses de solution de cristalloïdes, on constatait un œdème très marqué du rein ; une augmentation notable des espaces intertubulaires ; or celle-ci doit jouer un rôle dans l'augmentation de volume du rein.

b) Lorsqu'on compare le *débit de la veine rénale* avec le *débit aqueux de l'urine* (Lamy et A. Mayer), on constate un parallélisme entre ces deux débits ; ces expériences sont donc en faveur du rôle de la circulation dans la sécrétion aqueuse. L. Ambard fait remarquer que ces expériences ont le très gros défaut de modifier également l'hydrémie du sang, car il s'agit d'injections intraveineuses d'eau glucosée ou saccharosée.

c) Lorsque les deux reins reçoivent le même sang, l'un des reins ayant une circulation plus rapide que l'autre, on constate qu'il existe un parallélisme entre la sécrétion aqueuse et la circulation rénale. L. Ambard et Papin énervaient un des deux reins, puis ils provoquaient des excitations nerveuses qui déterminaient des phénomènes vasomoteurs généralisés. Le rein intact présentait des modifications de volume différentes de celles du rein énervé ; or ces modifications de volume étaient accompagnées de modifications parallèles dans le volume d'urine émise.

d) Dans un certain nombre d'expériences, Lamy et Mayer ont montré que malgré l'accélération de la circulation rénale la diurèse diminuait.

Nous conclurons que la circulation rénale peut influer sur le volume de l'eau émise, mais elle ne le fait que d'une façon inconstante.

C. La sécrétion aqueuse dépend pour une part importante de celle des autres constituants de l'urine. — Ce rapport n'existe pas pour les autres constituants entre eux. Ces constituants ne pouvant être éliminés qu'à une concentration déterminée, il existe un rapport défini et obligatoire entre la quantité de ces substances et leur dilution dans l'urine ; c'est ce qu'Ambard a dénommé le *volume obligatoire*.

Cependant il existe une certaine indépendance entre la sécrétion aqueuse et celle des autres substances. Widal n'a-t-il pas montré que certains reins sécrètent bien l'urée et n'éliminent l'eau que très mal (néphrite hydropigène) ; d'autres au contraire, présentent une polyurie aqueuse abondante et sécrètent mal les autres constituants de l'urine (néphrite azotémique). Guyon avait insisté sur ce fait que la sécrétion

aqueuse devenait remarquablement abondante au moment où les reins étaient le plus altérés.

Chabanier, Lobo-Onell et Lelu ont étudié le rôle du *p*H, du NaCl et du Cl avant et après l'ingestion d'eau ; l'augmentation de la diurèse entraîne le *p*H urinaire du côté alcalin et vice-versa, le *p*H de l'épithélium tubulaire varie en sens inverse de celui de l'urine ; les anions sont attirés vers les cellules épithéliales quand les cathions sont en excès dans l'urine et vice-versa.

Keller croit que la réabsorption tubulaire de l'eau et d'autres constituants s'explique pour une large part par leurs charges électriques par rapport à celles des cellules.

D. Influence du système nerveux. — On peut déterminer une augmentation de la sécrétion aqueuse en agissant sur le système nerveux : polyurie réflexe dite nerveuse, section du splanchnique, piqûre du bulbe, action sur des centres multiples (plancher du quatrième noyau et du troisième ventricule). Nous renvoyons le lecteur au chapitre des nerfs du rein.

Il existe pour l'eau une certaine dépendance entre sa sécrétion et le système nerveux.

La sécrétion de l'eau semble donc *relativement indépendante* de l'hydrémie, de la vitesse de la circulation dans le rein et de la sécrétion des autres constituants de l'urine. Elle est en partie dépendante du système nerveux.

E. Influence hormonale. — Verney estime que la diurèse de l'eau est provoquée par une diminution ou une abolition de la sécrétion par la post-hypophyse d'une hormone qui entretient la capacité normale des cellules tubulaires à réabsorber l'eau et même fait passer le Cl du tissu dans le sang. La sécrétion de l'hormone antidiurétique serait réglée par l'intermédiaire du système nerveux par la concentration du Cl dans le sang et les tissus.

L'hypothèse d'une hormone intestinale a été proposée par Ginsberg et Cow en 1912 et critiquée par Hashimoto. Ambard et Schmid ont admis l'existence dans le duodénum de substances hormonales dont la résorption produirait le stimulus, la diurèse aqueuse.

D'autres hormones agissent encore sur la sécrétion de l'eau mais leur action est encore très mal connue (Voir p. 845 et p. 899).

Seuil et constante sécrétoire de l'eau. — L. Ambard a proposé une hypothèse fort ingénieuse sur la sécrétion de l'eau.

L'eau est une substance à *seuil*. Dans le sang l'eau est en liaison avec les albumines du plasma ; or le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{eau}}$ tombant au-dessous d'un certain taux, la sécrétion aqueuse pourrait s'arrêter ; c'est ce taux qui serait le *seuil* de l'eau.

Cushny admet également que l'eau est une substance à seuil et il explique sa sécrétion dans sa théorie comme celle des substances à seuil avec réabsorption tubulaire.

Cushny fait jouer comme Ambard un rôle important à la liaison de l'eau avec les protéines du plasma.

Nous avons vu que l'addition de gomme ou de gélatine suffit à diminuer la diurèse.

En appliquant les données précédentes sur les seuils et les constantes, L. Ambard admet une constante sécrétoire calculée avec « l'excès sur le seuil ».

De même, L. Ambard admet un travail de concentration de l'eau : « Il y a un travail plus petit pour extraire de l'eau d'un sang très riche en eau que pour l'extraire d'un sang pauvre en eau ».

Dans les polyuries, la constante uréo-sécrétoire ne se modifie pas (Chabanier et Joachimides) ; par suite de l'identité des constantes, la constante aquo-sécrétoire ne doit pas se modifier ; l'hydrémie se modifie peu ; on en est conduit à admettre que c'est le seuil qui s'abaisse.

Par ingestion d'eau, Chabanier constate que le seuil de l'eau s'abaisse, alors que le seuil du chlore se modifie très peu, s'abaissant légèrement ou plus souvent s'élevant.

L. Ambard conclut que : avec une *hydrémie constante* on aurait :

a) A seuil constant et à circulation accélérée = polyurie ;

b) A seuil abaissé et à circulation constante = polyurie ;

c) A seuil abaissé et à circulation accélérée = polyurie maxima.

Deux processus joueraient donc un rôle dans la sécrétion aqueuse : la variation de la circulation rénale et la variation du seuil intervenant isolément ou simultanément, ces variations du seuil étant elles-mêmes sous la dépendance de causes multiples (état du *p*H sanguin, hormones diverses, etc., etc.). Nous ajouterons enfin un troisième processus : le système nerveux qui lui aussi pourrait agir en modifiant le seuil de l'eau.

Épreuves concernant l'étude des fonctions rénales basées sur la sécrétion de l'eau.

Un certain nombre d'épreuves ont été imaginées pour se rendre compte en clinique du fonctionnement rénal en prenant pour base le mode d'élimination de l'eau.

Nous ne citerons que les principales.

Paul Bert dès 1878, Wilson en 1889, Laspeyres en 1900, Pehu en 1903, Gilbert et ses élèves, Lereboullet, Lippman et Villaret, etc., attirèrent l'attention sur le mode d'élimination de l'eau urinaire.

Mais c'est surtout Albarran qui, en 1903, puis en 1905, étudia le phénomène de la polyurie expérimentale.

Vaquez et Cottet, en 1910 et 1912, mirent au point la méthode de la polyurie provoquée. Tous les travaux parus depuis cette époque ne

sont que des variantes. On utilisa non seulement la recherche de l'eau mais aussi celle des autres produits excrétés et de la densité urinaire. Nous signalerons aussi les épreuves de dilution et de concentration de Volhard montrant la souplesse du fonctionnement rénal (Vallery-Radot) et plus simplement la recherche de la densité (épreuve de Castaigne).

DÉBIT DU PHOSPHORE

La grande majorité du phosphore urinaire est inorganique (95 o/o d'après Œrtel).

Le débit du phosphore urinaire inorganique est extrêmement sensible à toute élévation du taux du phosphore minéral plasmatique. Lucien Brull admet que lorsque la phosphatémie tombe au-dessous d'un certain taux critique l'élimination cesse, il existe donc un seuil d'excrétion qui est du reste très bas, mais lorsque le phosphore ou le produit Ca × P s'élève dans le plasma au delà de certaines limites, il se forme du phosphate calcique colloïdal et cette part de phosphore ainsi transformé devient inexcrétable.

Ambard range les phosphates comme des substances sans seuil, il en est de même d'Addis Meyers et Bayer. Adolph admet l'existence d'un seuil sans le démontrer. L. Brull, Robison et Eichholtz, en 1927, donnent la démonstration de ce seuil.

Le seuil d'excrétion du phosphore minéral varie (L. Brull) : il est abaissé par *action directe sur le rein* par : les sécrétions parathyroïdiques et hypophysaires, l'intoxication par les sels d'urane. Il est élevé par la narcose *au chloralose et la phlorizine*.

La parathyroïdectomie élève le taux du phosphore minéral plasmatique (L. Brull) et cependant l'excrétion urinaire n'est pas augmentée ; au contraire chez le chien normal l'élévation du phosphore plasmatique de 1 milligramme provoque une forte excrétion de phosphate. Le rein du chien parathyréoprivé n'a pas perdu cependant la capacité d'excréter ou de conserver le phosphore ; chez l'animal parathyréoprivé il y a donc élévation du seuil du phosphore qui relève d'un mécanisme rénal (expérience de reins au cou). L'extrait parathyroïdien provoque souvent une chute momentanée du taux du phosphore plasmatique ; cette chute est suivie d'une hausse notable. Quant au phosphore urinaire, il y a augmentation considérable du débit. Le seuil d'excrétion du phosphore minéral est réellement abaissé par l'extrait parathyroïdien ; cette augmentation du débit urinaire ne se produit que pour autant que le phosphore plasmatique ne soit pas trop abaissé (au-dessous de 1,5 mgr. o/o).

Il existerait de véritables phosphatases rénales.

L'excrétion du phosphore a souvent partie liée avec celle du glucose (Robison, Jacobsen et Iversen).

Lucien Brull admet que le phosphore est à la fois excrété par les

glomérules et sécrété par les tubules ; le phosphore minéral peut exister sous deux formes dans le sang (état diffusible, état colloïdal).

Cet abaissement du seuil se fait par un mécanisme rénal. Le phosphore plasmatique qui n'est pas excrété par les reins de l'animal parathyréoprive est parfaitement éliminé par des reins normaux.

La parathyroïde n'est pas la seule glande qui influence l'excrétion du phosphore sur le rein.

En 1925, Brull et Eichholtz (1) ont montré que l'hypophysectomie était susceptible de suspendre l'excrétion urinaire du phosphore dans l'heure qui suit l'ablation de la glande. La narcose, au chloral, on le sait détermine une élévation du seuil du phosphore (L. Brull) (2) par un mécanisme rénal (Lambrechts (3)) d'où disparition du phosphore de l'urine. Le seuil varie entre 2 mgr. 5 et 6 milligrammes. Le chien chloralosé est traité par l'hormone parathyroïdienne qui rétablit l'excrétion du phosphore urinaire minéral ; l'hypophysectomie double le débit d'eau mais fait tomber le débit du phosphore au-dessous de ce qu'il était malgré une hausse du phosphore plasmatique (8,4 à 10).

SEUIL DU POTASSIUM

Il serait chez l'homme de 0,25 o/oo. Avec un débit de 2 gr. 20 de K dans l'urine, L. Blum, E. Butel et R. Hausknehl ont calculé un seuil de 0,10 o/oo.

SEUIL DU SODIUM

Il est très élevé et supérieur à 3 o/oo (L. Ambard). Pour Rehberg dans NaCl c'est l'ion Na qui est transporté de façon active, l'ion Cl suivant seulement de façon passive.

SEUIL DU CALCIUM

Pour le Ca diffusible, le seuil serait de 2 à 3 centigrammes.

SEUIL DE L'HÉMOGLOBINE ET DES PIGMENTS BILIAIRES

L'hémoglobine des hématies paraît présenter un seuil (J. Camus) tandis que l'hémoglobine musculaire n'en aurait pas.

Le seuil rénal de la bilirubine serait variable suivant les individus.

(1) *Proceed. roy. Soc. B.*, 1925, t. XCIX, p. 72.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 754.
(3) *Arch. Int. pharm. et chim.*, 1933, t. XLIV, p. 189.

ACIDE URIQUE

Le rein normal peut concentrer 20 fois l'acide urique (Myers et Fine).

Il existerait pour Chabanier un seuil de sécrétion.

Sa constante serait de 1,5 à 4 fois plus forte que la constante uréo-sécrétoire comme A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut l'ont observé.

Chabanier (1) conclut que l'acide urique possède un seuil rénal vrai, que l'atophan abaisse. L. Ambard et Wolf (2) disent avoir remarqué que tout ce qui exagère le métabolisme azoté comme un repas, l'ingestion d'acide chlorhydrique et la sensation de la faim, augmente le débit de l'acide urique sans modifier sensiblement l'uricémie. « Nous pensons qu'il en est ainsi parce qu'au cours de l'exagération du métabolisme, l'organisme fabrique la substance diurétique de l'acide urique ; sur la nature de cette substance, nous ne saurions formuler aucune hypothèse. » L. Ambard pose l'hypothèse d'une hormone.

La sécrétion de l'acide urique semble augmentée avec la diurèse aqueuse ; elle agit ainsi comme une substance avec seuil.

De même Brandt-Rehberg signale que l'acide urique peut être présent dans l'urine à des concentrations plus basses que dans le sang.

Les circonstances dans lesquelles l'acide urique se comporte comme une substance à seuil sont celles de la diurèse aqueuse forcée et il pourrait se faire que l'acide urique suive passivement l'ion Na (B. Rehberg).

L'acide urique pour Ambard aurait un mécanisme de sécrétion spécial ; il suppose que l'acide urique « ne peut franchir tout seul le rein et que, si l'on en retrouve dans l'urine, c'est qu'une autre substance en permet la traversée rénale ».

AMYLASE

L. Ambard et Vaucher admettent que l'amylase possède un type d'élimination spéciale, « *l'élimination par translation* ». Il s'agirait de transport par les cellules rénales, non influencé par le passage de l'eau. Cette élimination serait indépendante des constantes sécrétoires et relèverait uniquement d'une activité cellulaire.

LA THÉORIE DES SEUILS. — CRITIQUE DE CETTE THÉORIE

L'existence d'un *seuil*, pour certaines substances éliminées par le rein, semble devoir être admise. Il paraît démontré que le rein élimine certaines substances dès qu'elles se retrouvent dans le sang tandis qu'il

(1) *Soc. Biol.*, 1924 ; XXIVe *Congrès français urologique*, 1924.
(2) *Soc. Biol. Strasbourg*, 14 mars 1924.

retient certaines autres et ne les excrète que lorsqu'elles atteignent un taux déterminé dans le sang.

Le mot est heureux et exprime fort clairement le phénomène précédent qui constitue une propriété très importante de la glande rénale.

Ce préambule une fois admis, nous devons reconnaître *toute la part d'hypothèse* qui se fait jour dès qu'on veut utiliser ce phénomène pour expliquer les théories de la sécrétion rénale.

Nous allons reprendre très rapidement les différents faits admis par Ambard basés sur sa théorie des seuils et nous les discuterons ensuite.

Théorie des seuils d'après Ambard. — 1° *Les auteurs ne sont pas d'accord sur la nomenclature des substances dites à seuil et celles avec seuil.*

Ambard classe ces substances de la façon suivante :

Les unes, *substances excrémentitielles* sont dites sans seuil : c'est l'urée, les sulfates, les substances colorantes et excrémentitielles, en un mot toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin.

Les autres *sont dites avec seuils* : ces substances comprennent toutes celles dont l'organisme a besoin et qu'il retient jusqu'au taux qui lui est nécessaire : glucose, Cl, Na, K, acide urique, etc.

Cette classification soulève déjà quelques objections. Ambard du reste reconnaît lui-même qu'il ne donne que comme moyen mnémotechnique commode cette façon de repérer en deux classes ces substances.

Nous voyons que certaines substances dites excrémentitielles ou médicamenteuses comme le brome ont un seuil ; que d'autre part certaines substances probablement nécessaires à l'organisme comme les sulfates, n'en ont pas.

Sans doute Chabanier admet que pour le brome il s'agit là « de la transmission d'un caractère physiologique encore présent dans certains groupes inférieurs de la série animale et qui n'a plus l'occasion de se manifester dans les conditions ordinaires et actuelles du milieu vital chez les vertébrés « supérieurs ». Mais il s'agit là d'une explication quelque peu philosophique.

Cushny donne une classification assez sensiblement différente de celle d'Ambard.

Il distingue un premier groupe de substances : glucose, sodium, chlore, bicarbonate et probablement les acides aminés. — Ces corps sont retenus à un taux élevé dans le sang et ne sont éliminés qu'en faible quantité : ce sont les *high threshold bodies*.

Un deuxième groupe est constitué par l'urée, le potassium, les urates qui sont excrétés au contraire en grande quantité par l'urine ; elles ont cependant un seuil, mais ce seuil est peu élevé : *medium threshold bodies*. Les phosphates entrent dans ce groupe mais ils ont cependant un seuil encore plus bas, *low threshold bodies*.

Le troisième groupe est fourni par les substances qui sont éliminées

en proportion directe de leur teneur dans le sang : ce sont les substances sans seuil *no threshold*, la créatinine, l'acide borique, l'iode.

Quant aux sulfates, Cushny admet qu'on ne saurait encore affirmer s'ils doivent rentrer dans le deuxième ou le troisième groupe.

B. Rehberg estime que la définition actuelle du seuil est mauvaise, et que l'acide urique ne devrait pas être rangé dans les substances à seuil.

2° L'excrétion des substances dites à seuil est conditionnée par *l'excès sur le seuil*.

Pour démontrer ce fait, Ambard utilise la loi qu'il a proposée sur l'identité des constantes. Au moyen d'un calcul facile il repère cet excès sur le seuil.

Le mode de repérage exige donc qu'on admette l'identité des constantes. Si on nie celle-ci, comme Chaussin, tout le mode de repérage tombe.

On peut donc objecter que dans la théorie d'Ambard *ses différentes lois découlent les unes des autres et si on en nie une, on ne peut plus accepter les autres.*

Cependant, pour l'excès sur le seuil, on pourrait parfaitement accepter qu'on puisse le repérer autrement que par la technique d'Ambard. La méthode apparaîtrait moins rigoureuse pour Ambard, mais cet excès sur le seuil peut être obtenu autrement que par l'utilisation de la constante.

3° Les *seuils sont mobiles*. Cette mobilité des seuils est certainement une des objections les plus importantes qu'on peut faire à la théorie d'Ambard.

Il est certain que cette mobilité *permet d'expliquer toutes les éventualités*. Elle est *logique*, elle donne pour *chaque cas une solution*, et elle est *facile à comprendre*. *Répond-elle à la réalité des faits*. Toute la question est là.

Les qualités que nous reconnaissons à cette théorie en constituent peut-être les points faibles. Grâce à cette mobilité des seuils, tous les phénomènes deviennent explicables et cette hypothèse une fois admise, toutes les objections qu'on peut faire sont inopérantes. Son extrême simplicité déconcerte un peu.

4° Les seuils non seulement sont mobiles, mais leurs mouvements sont *complètement indépendants les uns des autres*. Chabanier modifie chez un sujet le seuil du glucose par la phlorizine, or pendant le même laps de temps le seuil du Cl ne se modifie pas. Le seuil de l'eau s'abaisserait par ingestion d'eau, le seuil du Cl ne se modifierait alors que très peu, s'abaissant légèrement ou plus souvent s'élevant.

Cette hypothèse se heurte à des exceptions que L. Ambard reconnaît lui-même. Pour le brome et le Cl par exemple : leurs seuils ont « partie liée ».

La sécrétion du chlore semble également influencée par l'ingestion

de sulfate de soude. André Mayer et Ambard (1) ont montré que chez le sujet sain soumis à un régime achloruré une adjonction de 10 grammes de sulfate de soude au régime, fait baisser notablement l'excrétion chlorurée au-dessous de la quantité de sel ingéré. En 1901 von Barch avait remarqué que certains malades enflaient sous l'influence de cures sulfatées sodiques, mais il ne donnait pas d'explication. En 1909, Staubli et Blum, en 1911, Pfeiffer firent la même constatation à la suite d'ingestion massive de bicarbonate de soude.

Widal, Lemierre et Cottoni (2), Widal, Lemierre et André Weill (3) montrèrent les premiers que ces œdèmes relevaient d'une rétention chlorurée. Widal, Lemierre et André Weil (4) ont fait des constatations analogues pour le sulfate de magnésie.

La théorie des seuils d'Ambard peut donc soulever toute une série d'objections ; mais une théorie physiologique peut très bien être basée sur des hypothèses. Nous lui reconnaissons le très grand mérite d'avoir apporté beaucoup de clarté dans l'exposé de faits complexes et paraissant disparates. La théorie d'Ambard est extrêmement ingénieuse ; apporte-t-elle un élément nouveau en ce qui concerne *les théories de la sécrétion rénale* ?

Nature des seuils. — L'objection la plus forte, à notre avis, qu'on puisse faire à la théorie des seuils, c'est que, si elle donne une explication apparente des faits, si elle permet de traduire ces faits d'une façon élégante et facilement compdéhensive, elle n'en fournit pas en réalité de *mécanisme intime*.

Dire que deux sujets avec un même taux de glycémie par exemple peuvent faire des glycosuries de valeurs différentes, ou dire que chez ces deux sujets le seuil du glucose étant différent l'excès sur le seuil de l'un est plus élevé que l'autre, revient exactement au même.

Dire qu'un sujet avec une forte hyperglycémie peut faire une glycosurie faible, ou dire qu'un sujet fait une glycosurie faible avec une hyperglycémie forte parce que son seuil est élevé : c'est traduire le même phénomène par des expressions un peu différentes sans en donner l'explication réelle ?

Pourquoi certaines substances présentent-elles des seuils et d'autres pas ? Pourquoi certaines substances ont-elles un seuil « facultatif » ? Pourquoi les seuils sont-ils mobiles et quelle est la cause de cette mobilité des seuils ?

Ambard nous propose une hypothèse : la *mobilité des seuils*, mais Ambard nous renseigne-t-il sur les agents qui commandent cette mobilité ? S'agit-il d'un phénomène exclusivement rénal ? S'agit-il au con-

(1) *Soc. Biol.*, 25 février 1905.
(2) *Semaine médicale*, 21 juillet 1911.
(3) *Soc. méd. hôp.*, 1912, p. 641.
(4) *Soc. méd. hôp.*, 1912, p. 386.

traire d'une influence nerveuse, ou bien cette mobilité des seuils est-elle réglée par la sécrétion d'une autre glande de l'organisme? Ambard nous donne à ce sujet les trois explications suivantes :

1° L. Ambard admet que le *système nerveux* n'agit pas sur les constantes et n'intervient par conséquent pas sur le débit d'une substance sans seuil ; par contre d'après lui le débit d'une substance avec seuil peut augmenter du fait d'une intervention nerveuse. Le système nerveux n'intervient donc en ce qui concerne la sécrétion rénale, que sur les seuils rénaux ; il est sans effet sur la sécrétion des substances sans seuil. Ambard reprend à ce sujet une comparaison qu'il affectionne : « Il semble que la sécrétion rénale soit comparable à certaines administrations où le directeur abandonne une fois pour toutes à une organisation immuable l'expédition des affaires sans intérêt (substances excrémentitielles, substance sans seuil) mais en se réservant le contrôle des affaires importantes (substances nécessaires à la vie cellulaire : substances à seuil). » On pourrait ici encore objecter à Ambard que toutes les substances sans seuil ne sont pas des substances inutiles à la vie cellulaire, et que telle substance sans seuil pour lui est une substance à seuil pour d'autres.

2° L. Ambard a proposé récemment une *théorie physique des seuils*. Étudiant la formation de l'ammoniaque au niveau du rein, il cherche à établir le rôle des ions H^+ sur la position des seuils des bases minérales. L'abaissement des seuils des bases minérales serait indépendant de la nature de l'anion en jeu et fonction de la concentration des ions H^+.

La variation du *p*H sanguin au cours de la journée est une cause très importante de la variation de la sécrétion du Cl. Quant au NaCl, les débits de Na et de Cl après l'ingestion de Cl n'augmenteraient d'une façon identique que si le *p*H ne varie pas, or, comme il varie, l'élimination de Na et de Cl est partiellement dissymétrique : excès de Na sur le Cl au début et phénomène inverse à la fin.

A côté du *p*H sanguin, Ambard fait jouer un rôle au point isoélectrique des albumines.

3° L. Ambard fait intervenir les hormones sur l'état des seuils.

La *pituitrine*, comme l'ont montré Starling et Verney, circule normalement dans l'organisme. Elle exagère la sécrétion des chlorures. Or cette polychlorurie est concomitante d'une forte réduction du volume urinaire (Ambard). Non seulement elle accélère le transit rénal de NaCl mais fait encore passer le NaCl des tissus vers le sang.

La pituitrine abaisse le seuil des chlorures ; or l'hypochlorurémie freine la sécrétion pituitaire et l'hyperchlorurémie exagère cette sécrétion.

C'est en somme la chlorémie qui règle le seuil des chlorures (Ambard et Chabanier) non pas directement mais en faisant hyperexcréter la pituitrine.

La *pituitrine* intervient également dans la sécrétion de l'eau. Le diabète insipide est un syndrome de déficit de la sécrétion hypophysaire :

la pituitrine freine donc la sécrétion aqueuse. Ambard admet qu'il existe une hormone intestinale diurétique libérée lors du passage de l'eau à travers la muqueuse de l'intestin.

D'autres hormones doivent intervenir dans l'état du seuil.

Les hormones qui excitent la diurèse sont : la thyroxine, la parathormone et probablement l'extrait testiculaire.

Les hormones qui inhibent la diurèse sont : la pituitrine, l'insuline, l'adrénaline et la folliculine.

Mais il existe encore bien des incertitudes à ce sujet.

Cushny donne également des seuils une explication qui se résout en réalité dans la simple affirmation d'un fait : la cellule rénale des tubes contournés peut réabsorber certaines substances et ne pas en réabsorber d'autres. Les substances qu'elles réabsorbent le sont à un taux déterminé qu'il appelle la dilution optima.

En résumé les théories proposées par Ambard pour expliquer la physiologie de la sécrétion rénale sont certainement celles qui, à l'heure actuelle, satisfont le mieux l'esprit. Elles ont le très grand mérite d'apporter une réelle clarté dans la compréhension de ces phénomènes complexes.

Elles constituent par conséquent un progrès très considérable en ce qui concerne nos connaissances sur la physiologie du rein.

Elles soulèvent, à vrai dire, bien des objections, mais quelle théorie n'en soulève pas ?

Elles traduisent par des formules mathématiques fort claires des phénomènes complexes.

Mais elles ne nous fournissent pas en réalité une *explication* de ces phénomènes. S'appuyant sur les hypothèses qu'il propose, Ambard, nous l'espérons fermement, complétera ses recherches puissamment originales en nous donnant la clé même de ces phénomènes et il pourra mettre alors un point final à l'œuvre considérable qu'il a entreprise, s'il est vrai qu'en physiologie, on puisse admettre l'existence de ce point final. Les idées récentes sur le rôle de l'ion H, du *p*H, du PI, des albumines, des hormones, sur les variations du seuil constituent certainement des hypothèses intéressantes concernant le mécanisme intime des seuils, mais il ne s'agit là encore que d'hypothèses.

SÉCRÉTION DES IONS COMMUNS. — RÔLE DES POIDS MOLÉCULAIRES

La sécrétion rénale des diverses substances par le rein doit être étudiée lorsqu'il s'agit d'électrolytes, à l'état d'ions ; l'activité des ions donne seule la mesure du phénomène considéré.

Ambard a montré que l'identité des constantes ne peut être admise qu'à la condition de considérer des concentrations *isoioniques* lorsqu'il s'agit d'un électrolyte. Cette hypothèse conduit à deux autres hypothèses.

Théorie additive des ions. — Dans le sang comme dans l'urine, il y a des ions qui sont communs à plusieurs électrolytes différents : à côté de NaCl il y a KCl par exemple ; à côté de NaCl il y a $NaHCO^3$, Na^2HPO^4, etc.

Comment seront sécrétés ces ions qui se retrouvent les mêmes dans divers sels.

Ambard discute les deux hypothèses possibles : ou l'ion commun est sécrété séparément pour chaque électrolyte dans lequel il est engagé ou l'ion commun confond ses effets énergétiques sur la cellule rénale pour les différents électrolytes, en d'autres termes, deux groupes d'ions communs excitent-ils parallèlement le rein ou l'excitent-ils additivement. Ambard conclut : « La sécrétion des électrolytes ne paraît possible que parce qu'un certain nombre d'entre eux ont des ions communs et que conformément aux lois de la chimie physique, les mêmes ions ont des effets additifs quelle que soit leur origine chimique. »

En présence d'ions Cl liés à des cations différents, c'est-à-dire en présence de chlorures différents, nous n'avons à nous occuper que du total des ions et non de leur origine.

Théorie relative à la dissociation des électrolytes. — On peut pour les iodures, les sulfates, admettre la conception d'une sécrétion purement ionique, l'erreur résultant de la non-observation du débit moléculaire se trouvant pratiquement nulle par suite de la très forte ionisation de ces substances étant donnée leur faible concentration. Il n'en est plus de même pour NaCl. Ambard admet que seul Cl commande le débit et il base tous ses calculs sur cette hypothèse, mais ce n'est qu'une hypothèse et elle n'est pas admise par B. Rehberg.

Rôle des poids moléculaires. — Pour des concentrations isomoléculaires dans le sang, les débits moléculaires sont en fonction directe du poids moléculaire. Plus le poids moléculaire est élevé, plus l'augmentation du débit moléculaire sera grande.

Par conséquent, les grosses molécules sont sécrétées plus aisément que les petites. Plus le poids moléculaire est élevé, plus le débit moléculaire sera grand (Ambard).

NERFS DU REIN

ACTION DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

I

LES NERFS DES REINS ET LEURS TERMINAISONS

Ils ont été étudiés plus particulièrement par Papin, Petit-Dutaillis et Flandrin, Latargé et Bertrand, Hovelacque, Louis Dambrin.

Ganglions semi-lunaires et aortico-rénaux. — L'innervation du rein est assurée par les deux *plexus rénaux pairs* issus du plexus cœliaque. Le plexus cœliaque est constitué par une série de ganglions dont les principaux sont les deux ganglions semi-lunaires et les deux ganglions aortico-rénaux.

Le ganglion *semi-lunaire droit* reçoit à son extrémité externe le nerf grand splanchnique et à son extrémité interne le pneumogastrique ; l'ensemble constitue l'*anse mémorable* de Wrisberg. La concavité du ganglion reçoit le phrénique droit ; la convexité, des filets du petits splanchnique.

Le ganglion *semi-lunaire gauche* reçoit par son extrémité externe le grand splanchnique, le pneumogastrique n'atteint sa corne interne que d'une façon exceptionnelle. Le phrénique et le petit splanchnique se comportent comme à droite.

Les extrémités internes des deux ganglions sont réunies par de gros filets aplatis.

Plexus rénal. — Les filets du plexus rénal proviennent de la partie inférieure du plexus solaire et particulièrement du ganglion aortico-rénal correspondant.

Le plexus rénal reçoit en outre directement le nerf rénal postérieur ou 3ᵉ splanchnique formé par le 12ᵉ ganglion thoracique, quelques filets du petit splanchnique et enfin un rameau provenant du premier ganglion sympathique lombaire. Quand les trois splanchniques existent, le splanchnique inférieur est le seul à donner des rameaux directs,

quand il n'existe que grand et petit splanchnique, c'est ce dernier qui donne des rameaux directs (Dambrin). Le plexus rénal entoure l'artère rénale et ses branches lui constituant un réseau à mailles allongées ; il semble bien que la veine rénale ne présente que très peu de filets nerveux à sa face antérieure (Flandrin). Ce plexus présente sur son trajet quelques renflements ganglionnaires dont l'un nommé ganglion rénal postérieur. Renner estime qu'aucune cellule ganglionnaire ne pénètre dans le parenchyme.

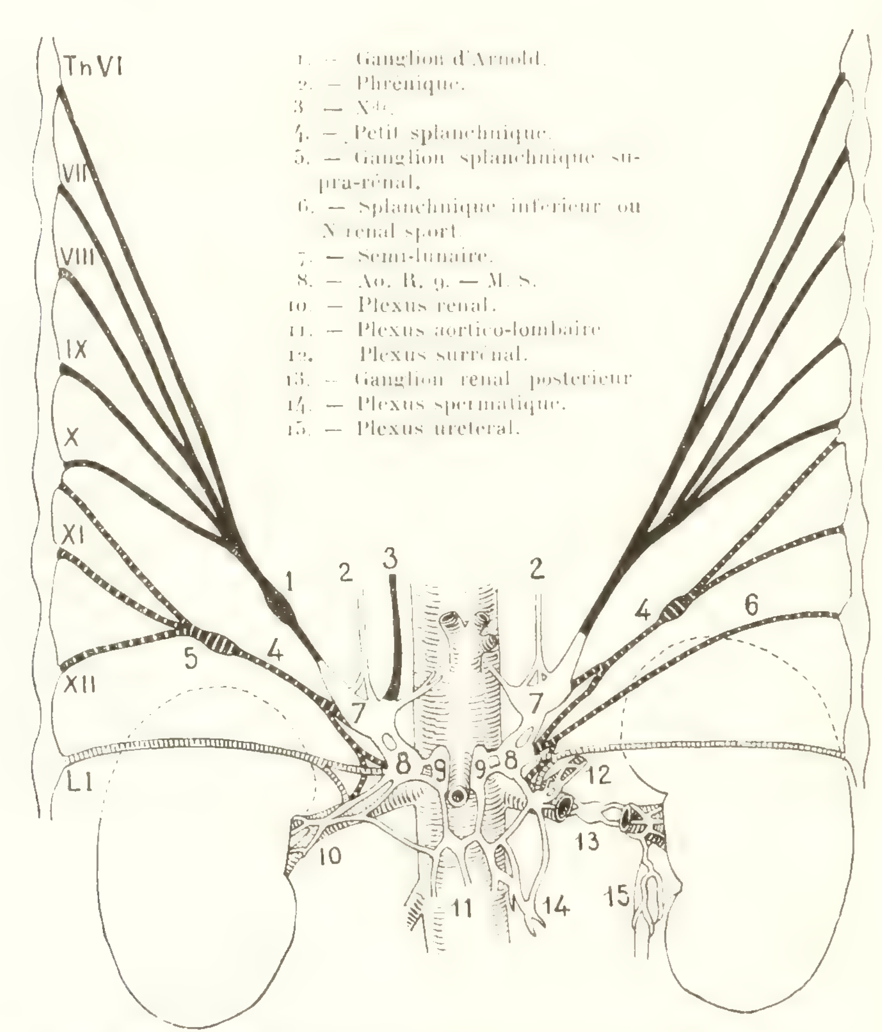


Fig. 30. — Schéma des nerfs des reins (d'après Ambard).

On a décrit des ganglions inconstants rénaux supérieurs, antérieurs et inférieurs, des ganglions épars dans le hile du rein.

Ce plexus rénal donne *des plexus collatéraux* : un autour de l'artère capsulaire (capsule surrénale), un autour de l'artère spermatique et un autour de l'uretère.

L. Ambard insiste enfin sur *les nerfs du péritoine prérénal* (sympathique, nerfs lombaires et sacrés, pneumogastrique) ; ils présentent

des terminaisons sous forme de corpuscule de Pacini et de boutons terminaux non encapsulés.

Les nerfs du rein sont richement anastomosés avec les nerfs des deux ganglions mésentériques supérieurs, de la surrénale, des plexus spermatiques ou utéro-ovariens.

L'innervation rénale est entièrement amyélinique, sauf pour les nerfs du bassinet, des calices et une partie des nerfs de la capsule.

Terminaisons nerveuses. — On peut distinguer les terminaisons suivantes :

a) *Terminaisons dans les parois vasculaires.* — Elles ont pu être suivies jusque sur les artères de petit calibre dans la couche profonde de l'adventice et dans la musculaire (Retzius et d'Evant).

b) *Terminaisons dans les corpuscules de Malpighi.* — On a suivi ces terminaisons sur les vaisseaux afférents et efférents et sur le glomérule lui-même (Smirnow) (capsule de Bowmann, glomérule) ; certains filets pénètrent entre les anses vasculaires. Il existe souvent des renflements terminaux (d'Evant).

c) *Terminaisons sur les canalicules.* — Il semble qu'il existe des filets se terminant entre les cellules épithéliales et provenant des plexus périartériels. Selon Kaufmann et Gottlieb, il existerait un plexus dans la membrana propria et on distinguerait des terminaisons nerveuses entre les cellules épithéliales. Pour Spanner, chez l'orvet, tous les plexus nerveux sont en simple contact avec la membrane basale des tubes urinaires et ne pénètrent pas dans l'épithélium. Pour Smirnow, les extrémités nerveuses dans les tubules ressemblent aux extrémités nerveuses des glandes à sécrétion : elles seraient sécrétoires.

d) *Terminaisons libres sensitives.* — Smirnow et Kölliker décrivent des terminaisons sensitives dans les reins (tubes collecteurs) et la musculature lisse du bassinet, dans le tissu conjonctif de l'adventice et dans la couche moyenne des vaisseaux rénaux, dans la capsule du rein.

Goormaghtigh décrit des éléments nerveux analogues aux corpuscules de Meissner, point de départ des réflexes vaso-moteurs.

Pour Smirnow, les extrémités nerveuses entre les cellules des tubes collecteurs et de l'uretère sont sensitives.

e) *Nerf de la capsule.* — La capsule pour d'Evant reçoit de nombreux filets provenant des vaisseaux rénaux, de la capsule surrénale et directement du spermatique. Ces filets se terminent soit dans les éléments musculaires de la capsule, soit dans ses petits vaisseaux, soit par des corpuscules terminaux à renflements isolés (terminaisons sensitives probables).

On a écrit à tort (Rovsing) que la capsule était innervée par les nerfs dorsaux et lombaires.

f) *Nerfs du bassinet et des calices.* — Il existe des terminaisons motrices (musculature lisse du bassinet) et des terminaisons sensitives (renflements en forme de boutons sous l'épithélium).

g) On a décrit enfin des cellules nerveuses intrarénales.

Origine des branches du splanchnique. — Les fibres rénales du *splanchnique* quittent la moelle au niveau des 6e aux 10e paires dorsales, quelques-unes même proviennent de la 4e dorsale et d'autres proviennent des 3e et 4e lombaires (Bradford, 1885).

L. Ambard (1) donne comme origine :

Nerf *grand splanchnique* : 6e à 9e ganglions thoraciques ; parfois branches du 5e ou 4e et du 10e ; jamais du 11e et 12e.

Le *petit splanchnique* : 10e, 11e et 12e ganglions thoraciques.

Troisième splanchnique (nerf rénal postérieur), 12e ganglion thoracique, parfois un petit filet réunit le 12e au 1er lombaire.

Jost admet même l'existence de branches provenant du sympathique abdominal.

François Franck et Hallion, Burton-Opitz et Lucas estiment que chaque splanchnique se distribue seulement au rein du même côté.

II

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

On peut avec L. Ambard distinguer :

Une influence trophique ;

Une influence vaso-motrice ;

Une influence sécrétoire ;

Une influence sensitive.

A. — *INFLUENCE TROPHIQUE*

Si on s'en tient aux expériences de Carrel et de Lobenhoffer, le rein greffé continue à fonctionner et ne présente aucune altération.

Lobenhoffer conclut que le rein est un organe indépendant contenant son centre nerveux automatique et présidant au fonctionnement de son système sécréteur. Ce serait un organe automoteur comme le cœur (Zondeck). Nous reparlerons plus loin de l' « autonomie rénale ».

Kœnecke est au contraire d'un avis tout opposé ; les reins greffés présentent des altérations anatomo-pathologiques très intenses (Voir greffes rénales et transplantation rénale).

(1) *Rapport Congr. internat. urologie*, avril 1924.

Cl. Bernard (1) admettait avec Marchand, J. Muller, Peepers, A. Moreau, que l'énervation des reins amenait la mort de l'animal avec « désorganisation des reins ». Il pensait qu'ainsi « on a perverti complètement les phénomènes de nutrition rénale » et qu' « une substance putride se trouve entraînée dans le torrent circulatoire ». Ces conclusions semblent bien avoir été infirmées dans la suite (voir Reins énervés), mais il est intéressant de constater que Cl. Bernard admettait la possibilité pour un rein malade de sécréter des substances toxiques ; n'est-ce pas là l'ébauche de la théorie des néphrotoxines.

Reilly, Gastinel et Conte injectant en divers points de la chaîne sympathique chez le cobaye une toxine streptococcique provoquent des néphrites nettes avec albuminurie, hyperazotémie et hématurie. Le mécanisme des lésions est ici complexe.

Peut-on admettre des néphrites relevant exclusivement de troubles nerveux. Annichiarico, Petruzelli, Spinelli ont décrit des lésions dégénératives du rein par irritation expérimentale chronique du sympathique périrénal. Santy, Klippel et Chabrol font intervenir le facteur nerveux dans les néphrites traumatiques. Abrami parle de néphrite d'origine nerveuse. Pousson décrit une néphrite sympathique mais il fait intervenir un double processus nerveux et toxi-infectieux. Sans nier l'existence possible de néphrite d'origine nerveuse, nous pensons que dans la néphrite unilatérale, l'altération de l'autre rein peut s'expliquer par un tout autre mécanisme (néphrotoxines) (voir plus loin chapitre Néphrotoxines).

B. — *INFLUENCE VASO-MOTRICE*

Cette influence a été la seule admise pendant fort longtemps (Cl. Bernard, Becheterew, Asher, Eckhard, Vinci, Kahler, Starling, Cushny, etc.) Il est du reste encore classique de dire que le système nerveux n'agit sur le rein que par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs (2).

L. Ambard insiste sur ce fait que l'accélération du cours du sang nécessitée par la polyurie n'est pas conditionnée par un relèvement de la pression artérielle et se fait uniquement par le jeu des vaso-moteurs qui dilatent les capillaires et déterminent des variations de vitesse de la circulation intrarénale ; l'état de la pression artérielle est tout à fait secondaire.

Techniques expérimentales. — Elles ont été très perfectionnées :

a) Oncographie. — Proposée par Cohnheim et Roy en 1883 (3). On mesure les variations de volume du rein ; ainsi interviennent en

(1) *Liq. de l'organisme*, t. II, p. 34.
(2) *Traité Physiol.*, Fredericq.
(3) *Virch. Arch. f. path. Anat.*, t. XCII, pp. 424-448.

même temps que les actions purement vaso-motrices les variations purement mécaniques du volume sanguin contenu dans l'organe.

b) *Mesure du débit de la veine rénale.* — a) Méthode de Barcroft et Brodie ;

b) Méthode de Rein et de Herrick, Baldes et Essez ;

c) Méthode Van Slyke, Rhoads, Hiller et Alving, basée sur l'urée sanguine et urinaire ;

f) Mesure du flux artériel rénal ;

g) Mesure de la circulation capillaire (Brodie et Russel, Livingstone).

c) Examen direct des vaisseaux de la zone corticale du rein à un fort grossissement (Fabre et Louis Dambrin).

d) Artériographie rénale (Pasteur Vallery-Radot, Ledoux-Lebard, Hamburger, etc.) (injection de 5 à 10 centimètres cubes de solution opaque dans le bout central d'une artère fémorale, sous une pression de 1 kgr. 700). Elle montre la différence de volume des vaisseaux, les modifications dans la teinte et le volume du rein.

e) Perfusion rénale.

Pédicule rénal. — Son *excitation* globale détermine une forte contraction du système *artériel du rein*. Sa section, la *vaso-dilatation*.

Action du splanchnique. — 1° *Excitation du splanchnique* (Cl. Bernard, Eckhard, Jungmann).

α) Cette excitation du bout périphérique sectionné provoque en même temps qu'une élévation de la pression artérielle, une *vaso-constriction* dans les autres organes abdominaux, une *vaso-constriction dans le rein*, que Bradford a pu mettre en évidence par l'oncomètre, il s'ensuit une diminution ou un arrêt de la sécrétion urinaire, comme Goll l'avait déjà constaté. Eckhard, Burton-Opitz estiment que cette action est unilatérale, Jugmann la considère comme bilatérale.

Tournade et Hermann (1) ont montré que si l'excitation unilatérale d'un splanchnique amène une vaso-constriction des deux reins, la vaso-constriction du rein à splanchnique excité est bien plus précoce ; le rein hétéro-latéral présente cette vaso-constriction retardée que les nerfs soient intacts ou sectionnés. On doit en conclure que le splanchnique n'agit de par son excitation directe que sur le rein homo-latéral ; la vaso-constriction tardive de l'autre rein étant due à une sécrétion intensifiée d'adrénaline.

Souvent avant la constriction adrénalinique, il se produit une dilatation due, pour Tournade et Malméjac, à un réflexe dilatateur déterminé par l'hypertension et empruntant les nerfs de Hering et de Cyon-Ludwig.

Pour J. Hamburger (2), la faradisation du plexus rénal amène la

(1) *Soc. Biol.*, mars 1926.

(2) *Physiologie de l'innervation rénale.* Jean Hamburger, Masson, 1936.

chute de la diurèse, mais si l'excitation est plus faible, on réalise un syndrome urinaire caractérisé par de l'oligurie avec parfois albuminurie et hématurie légère.

β) Bradford admet l'existence de *fibres vaso-dilatatrices* provenant plus spécialement des 11e et 12e dorsale ; mais cette dilatation est masquée par l'effet brutal du vaso-constricteur. Pour la mettre en évidence il faut utiliser une stimulation électrique très lente, le volume du rein augmente alors que la pression sanguine reste inchangée ou tombe.

Les recherches de Bradford ont été confirmées par Biedl, Milliken, Bloch et Karr, par Schwarz. Kanda, Kuré, Wakabayashi et Okinata ont montré que lorsqu'on enduit de nicotine les ganglions cœliaques rénaux ainsi que le hile rénal, l'excitation des grands et petits splanchniques provoque, non plus de la constriction rénale, mais de la dilatation. Ces auteurs pensent que les splanchniques contiennent des filets parasympathiques d'origine spinale.

Pour Bieter il reste acquis que le rein est bien innervé par des vaso-constricteurs et dans des proportions moindres par des vaso-dilatateurs.

2° *Section d'un splanchnique*. Elle est suivie d'une *exagération de la sécrétion urinaire* (Cl. Bernard) (1). Cette action serait unilatérale (Burton-Opitz, Eckhard) (2). Jungmann, Cl. Bernard constatent de plus que l'urine était sanguinolente.

Cohnheim et Roy, par contre, ne trouvent pas d'augmentation de volume nette du rein.

Cette polyurie est nette chez le chien, par contre chez le lapin, à la suite de la section d'un splanchnique, la sécrétion cesse par abaissement beaucoup plus marquée de la pression artérielle que chez le chien.

La section des deux splanchniques peut abaisser la pression sanguine à un point tel que la sécrétion urinaire diminue ; les vaisseaux rénaux sont bien dilatés mais l'accumulation de sang dans les autres organes abdominaux diminue l'apport du liquide sanguin au rein.

L'anesthésie des splanchniques produit le même effet que leur section (Neuwirt) (3).

3° L'*excitation faradique du bout central du grand sympathique cervical*, contrairement à ce qu'admettait Masius, ne provoque ni la diminution, ni l'arrêt de la sécrétion dans les deux reins.

Action du vague. — *a*) L'*excitation* du vague au niveau du cou détermine par suite des phénomènes d'inhibition cardiaque, une chute marquée de la pression sanguine. Il en résulte une diminution ou un arrêt total de la sécrétion urinaire (Goll-Eckhard) (4). Il en résulterait également une diminution du volume du rein.

(1) *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, 1857, t. II.
(2) *Beiträge zur Anat. u. Physiol.*, 1873.
(3) *IIe Congrès international d'Urol.*, 1925.
(4) *Beiträge zur Anat. u. Phys.*, 1873.

b) Si on *excite le vague* en supprimant l'action cardiaque (soit par excitation des filets du vague sur l'œsophage, soit en paralysant les fibres cardiaques par l'atropine) : on ne constate *aucune modification* de la sécrétion urinaire, Cohnhein et Roy, Bradford (1) et Walravens (2), Burton et Opitz, Pearce.

Par contre, Arthaud (3) et Butte, Corin ne sont pas de cet avis.

Le rôle du vague sur la sécrétion urinaire a fait l'objet d'études nombreuses ; l'action suspensive sur la diurèse par excitation du bout périphérique au niveau du cou est admise par tous les auteurs. Par contre ceux-ci sont loin d'être d'accord sur sa signification. Trois hypothèses ont été émises :

1° Le *pneumogastrique détermine une vaso-constriction rénale*. Il existerait des fibres nerveuses agissant directement sur la circulation rénale, Masius (4), Arthaud et Butte, Corin, Schneider et Spiro (5). Si l'atropine empêche cette action c'est qu'elle paralyse les terminaisons nerveuses rénales de X ;

2° Le *pneumogastrique ne renferme pas de fibres nerveuses agissant directement sur la circulation rénale ou la diurèse*. La vaso-constriction est due aux phénomènes d'anémie bulbaire provoqués par la chute de la pression artérielle. Cette vaso-constriction intervient pour une certaine part dans l'arrêt de la diurèse (Walravens, Béco et Plumier) (6) ;

3° Le *pneumogastrique présente des fibres possédant une action suspensive sur la diurèse* agissant directement sur la sécrétion (Anten) (7).

Fusakichii-Nakazava en utilisant la perfusion rénale étudie l'action du pneumogastrique et l'influence de l'asphyxie, de la pilocarpine, de l'atropine. Il conclut que le pneumogastrique n'a aucune action sur la circulation rénale et que le sympathique a une action vaso-constrictive et vaso-dilatatrice.

Tournade, Chabrol et Sava Taditch constatant la diminution de volume du rein à la suite de l'excitation du pneumogastrique, l'explique par deux causes : d'une part, la chute de la pression artérielle (par action sur le cœur), d'autre part, secondairement par une hypersécrétion adrénalinique due à une excitation du vague.

L'excitation du bout central du nerf dépresseur amène une chute de la pression et une diminution ou un arrêt de la diurèse ; ces phénomènes se produisent encore après section du pneumogastrique (Beco et Plumier).

J. Hamburger conclut : « La discussion est aujourd'hui close : le

(1) *J. of Physiol.*, 1887.
(2) *Arch. ital. Biol.*, 186, 1699-198.
(3) *Soc. Biol.*, pp. 87-90.
(4) *Bull. d. Acad. Roy. Belgique*, 1888.
(5) *Ann. Soc. méd. chir.*, *Liége*, 1896.
(6) *Arch. internat. Phys.*, 1906-1907, p. 265.
(7) *Arch. intern. Pharmacodyn. et thérap.*, 1906.

pneumogastrique ne contient pas de fibres vaso-motrices destinées au rein ». C'est l'opinion de Nakazawa, Carvalho, Hyde, Kusakari, Barry. A. et B. Chauchard, en étudiant l'action pharmacodynamique de l'atropine et de la cornitine, apportent encore des arguments en faveur de l'absence de fibres vaso-motrices rénales proprement vagales.

Action bulbaire. — Nous sommes réduits ici encore à des hypothèses. Il y a tout lieu de situer les centres vaso-moteurs rénaux dans le bulbe. Ranson et Billingsley ont décrit deux centres ; l'un presseur situé chez le chat à l'apex de l'ala cinerea provoque une vaso-constriction abdominale, l'autre dépresseur, un peu au-dessous du précédent à côté de l'obex.

Action médullaire. — La section de la moelle cervicale arrête la sécrétion chez le chien et chez le lapin (Cl. Bernard) en abaissant la pression artérielle. Chez le chat, Cushny établit que la destruction de la moelle doit être plus complète.

Les fibres vaso-motrices médullaires ont été étudiées par Dittmar, Pierret, Helweg, Nicolaides, Muller et Glaser, Tournade, Hermann et Jourdan.

Fernand-René Jourdan a montré que les fibres vaso-motrices décrivent dans la moelle un trajet descendant cheminant dans la partie toute profonde du cordon latéral en dedans des fibres adrénalino-sécrétrices. Elles sont directes chez le chat, partiellement croisées chez le chien, le lapin et probablement l'homme. Ces fibres vaso-motrices rénales sortent de la moelle surtout par les 10ᵉ, 11ᵉ et 12ᵉ racines thoraciques antérieures ; quelques fibres vont jusqu'à la 6ᵉ thoracique et plus bas jusqu'à la 2ᵉ lombaire (Bradford, Lewes).

Tournade et Malingue admettent l'existence de centres vaso-constricteurs secondaires situés dans la moelle.

Étude de l'action vaso-motrice. — Cette action serait la *seule* pour Claude Bernard, Bechterew, Asher, Eckhard, Vinci, Kahler, Starling, Cushny, etc.

Le nerf vague ne contiendrait pas de fibres vaso-motrices pour le rein (Cl. Bernard, Carvalho) ; il n'agirait qu'indirectement par son action sur le cœur. Schretzenmayer, au contraire, décrit dans le vague des fibres vaso-dilatatrices.

Le *splanchnique* envoie au rein des fibres vaso-constrictives et quelques fibres vaso-dilatatrices.

La *stimulation* du splanchnique diminuant le flot sanguin à travers le rein influe ainsi sur la sécrétion urinaire qu'elle diminue.

La *section* du splanchnique augmente le flot sanguin à travers le rein et exagère la sécrétion de l'urine, qui pour Cushny ne présenterait aucune modification spéciale différente de celle des urines de diurèse en général. Jungmann signale cependant l'augmentation de la con-

centration des chlorures, mais Cushny admet que la polychlorurie est le signe habituel de toutes les urines de polyurie de lapin, ce qui est pour le moins contestable.

Burton Opitz (1) et Lucas (1909), ont mesuré le débit de la veine rénale chez le chien à la suite de l'excitation ou de la section du splanchnique et confirment les résultats précédents.

La dilatation des artères rénales provoquée par la section du splanchnique n'est pas durable, du moins chez le lapin.

Cette action vaso-motrice du système nerveux sur la circulation rénale est du reste encore très mal connue ; les nerfs constricteurs interviennent sur les vaisseaux afférents ou efférents ou sur les deux à la fois et les veinules. Peut-être s'agit-il d'actions isolées se faisant par des fibres différentes ? On conçoit alors qu'en faisant varier la distribution du sang dans certaines parties du rein, la composition même de l'urine puisse s'en trouver influencée. Cushny, qui insiste sur ces points, conclut que les seules modifications constatées au niveau du rein sont : la diminution du volume total de l'organe, la chute de la pression veineuse durant la vaso-constriction avec diminution du débit de la veine rénale, enfin la diminution dans le volume de l'urine.

Cohnheim et Ray ont montré que contrairement à ce qu'ils attendaient, la section des splanchniques ne provoque pas une augmentation nette du volume rénal, tandis que l'excitation des extrémités périphériques de ces nerfs amène une contraction marquée de l'organe avec élévation de la pression sanguine.

On peut faire intervenir d'autres facteurs :

Bieter (1) a étudié l'action des nerfs splanchniques sur la circulation sanguine du glomérule chez la grenouille.

Il s'est basé sur les recherches de Richards et Smith, et Richards qui ont observé que la stimulation des fibres sympathiques et la stimulation des extrémités centrales d'un nerf sensitif tel que le sciatique, augmentent l'intermittence de la circulation sanguine à travers le glomérule. Ils ont montré que cette intermittence de la circulation glomérulaire se produirait même lorsque le cerveau et la moelle étaient détruits. Parmi les influences qui peuvent produire la vaso-dilatation, ils comptent la section de l'innervation sympathique du rein, parmi celles produisant la vaso-constriction ils citent la stimulation des nerfs afférents et la stimulation directe de l'innervation sympathique du rein.

a) *En excitant le splanchnique d'un côté*, on voit que du même côté la circulation sanguine s'arrête dans de nombreux glomérules : le nombre des glomérules actifs est réduit d'environ 50 o/o. Cet arrêt reprend pour chaque glomérule au bout de 2 minutes, mais d'autres alors cessent de fonctionner et la quantité de globules inactifs reste la même pendant toute la stimulation. *Le temps d'arrêt varie avec chaque glomérule.*

(1) The effect of the splanchnics upon glomerular blood flow, by Raymond N. Bieter *in* the Kidney *in health and disease* by Berglund and Grace Medes. London-Kimpton, 1935.

Cet arrêt s'accompagne de vaso-constriction de l'artère afférente (Krogh).

Elze et Dehoff, injectant des colorants chez les mammifères, notent après excitation du splanchnique que les artères afférentes et efférentes sont injectées alors que les glomérules ne le sont pas et ils admettent l'existence d'une anse directe entre les deux artérioles.

b) *En excitant les extrémités centrales des nerfs sensitifs sectionnés* (sciatique, etc.), ils obtiennent le même effet que plus haut, 80 o/o des glomérules peuvent être inactifs. Cinq minutes après l'arrêt de l'excitation, les glomérules reprennent une circulation active.

c) *Section des nerfs splanchniques* (*Rana pipiens* et *Rana catesbiana*). — On constate une *augmentation du nombre des glomérules actifs* du même côté. L'intermittence de la circulation glomérulaire a été plutôt une exception qu'une règle. Le nombre des glomérules actifs après section des splanchniques est resté très constant pendant l'heure et demie qui a suivi la section. De temps en temps, un glomérule sur 70 ou 100 a pu présenter un arrêt de la circulation sanguine, mais lorsque cela s'est produit, les périodes de l'intermittence ont généralement été longues (5 à 10 minutes). Les effets immédiats de la section splanchnique sont *d'augmenter le nombre des glomérules actifs et d'augmenter aussi le volume de l'urine sécrétée*, mais tôt ou tard les artères afférentes et les glomérules établissent leur propre intermittence sans le contrôle des nerfs et alors le volume urinaire a tendance à s'approcher du taux normal initial.

Autrement dit, après section des splanchniques, *l'intermittence circulatoire normale de la circulation et de l'excrétion glomérulaire cesse immédiatement et réapparaît 3 heures après cette section*.

Les nerfs vaso-dilatateurs du rein sont moins développés que pour les autres organes internes ; d'après Bayliss, en effet, lorsque le nerf dépresseur est excité, le volume du rein se modifie parallèlement à celui de la pression sanguine tandis que le volume de l'intestin et de la plupart des organes internes augmente par suite de la vaso-dilatation qui se produit. Cushny rapproche ce fait de celui constaté par Gottlieb et Magnus : sous l'influence de la digitale, la constriction des vaisseaux rénaux est moins marquée que celle des artérioles mésentériques.

Réflexes vaso-moteurs. — a) *Réflexes vaso-constricteurs rénaux*. — Les uns sont des réflexes vaso-constricteurs vrais ; les autres n'agissent que par l'intermédiaire de la décharge *d'adrénaline* par les surrénales.

1° L'hypotension artérielle cérébrale déclanche la constriction des artères rénales. Ce réflexe est partiellement au moins sous la dépendance d'une diminution du tonus des dépresseurs aortique et carotidien. Ce réflexe explique bien les effets vaso-moteurs rénaux de l'excitation centrifuge du pneumogastrique au cou.

2° L'excitation centripète des nerfs sensibles (Cohnheim et Roy,

Bradford) détermine un réflexe identique : l'expérience classique de l'excitation du bout central du sciatique sectionné, du vague et du nerf intercostal, le démontre (diminution de volume du rein). On peut ranger dans ce groupe les troubles vaso-moteurs rénaux d'origine cutanée, vésicale, rénale, etc.

3° L'excitation centripète du pneumogastrique dans certaines conditions peut provoquer une vaso-constriction rénale. Il faut que l'excitation soit très intense et annihile l'effet du réflexe dépresseur. L'excitation séparée du nerf laryngé supérieur provoque la vaso-constriction rénale (François Franck). Ce réflexe presseur du vague serait pour Tournade et Chabrol sous la dépendance d'une sécrétion exagérée d'adrénaline.

Bayliss fait remarquer que tous les nerfs afférents capables de déclancher la douleur sont capables de provoquer la vaso-constriction rénale ; ils déterminent à la fois une inhibition du centre vaso-dilatateur et une excitation du centre vaso-constricteur. Nous allons voir qu'il existe à cette règle deux exceptions.

b) *Réflexes vaso-dilatateurs.* — *a*) L'excitation centripète des racines postérieures des derniers nerfs dorsaux (X-XI-XII) déclenche un réflexe vaso-dilatateur (Bradford). J. Hamburger fait rentrer cette observation dans le cadre des « réflexes de Loven » : l'excitation du bout central d'un nerf viscéral sensitif provoque un réflexe presseur et constricteur auquel échappe l'organe en question.

b) L'excitation du bout central des nerfs dépresseurs aortiques et carotidiens détermine une vaso-dilatation rénale (Bradford, Bayliss, Hallion et Fr. Franck, Sollmann et Pilcher, Bayliss et Fee, Tournade et Malméjac).

Action pharmacologique. — 1° *Sympathico-mimétiques.* — L'adrénaline a un pouvoir vaso-constricteur puissant sur les vaisseaux rénaux (OlivOer et Schafer, Bardier et Frenkel, Gottlieb).

Les artères rénales sont parmi les plus sensibles à l'action de l'adrénaline ; des doses insuffisantes à élever la pression artérielle générale peuvent diminuer le volume des reins et réduire leur débit veineux (Jonescu, Hoskins et Gunning). Raymond Hamet, en utilisant des doses minimes provoque à la fois de l'hypotension et de la vaso-constriction rénale.

Des dilutions de 1/1.000.000 diminuent le nombre des glomérules ouverts à la circulation (Hayman et Starr).

Bardier et Frenkel, Ogawa et Hoskins auraient observé une dilatation passagère en employant de très faibles doses.

Richards et Schmidt ont montré que l'adrénaline est douée d'un pouvoir inégal sur les vaisseaux afférents ou efférents du glomérule : chez la grenouille, des doses minimes provoquent un spasme de l'artère efférente seule d'où dilatation des capillaires du glomérule. Par contre,

Zuckerstein admet que les capillaires des glomérules chez la grenouille sont sensibles à l'adrénaline alors que ceux issus du système porte rénal ne le sont pas.

En général, tous les antagonistes de l'adrénaline agissent en paralysant son action sur les vaisseaux du rein : alcaloïdes de l'ergot (Dale), Yohimbine et corynanthine (Raymond Hamet) ; les extraits d'Ustilago maidis (Jeanne Lévy et Bogdanovic). Par contre, la quinine qui à la dose de 0 gr. 04 par kilogramme, supprime l'action de l'adrénaline sur la pression artérielle, ne s'oppose pas à son effet constricteur (Clerc et Pezzi) ; il en est de même de la phénoxéthylamine et des dioxanes.

Les coumaranes qui ne provoquent une véritable inversion de l'hypertension adrénalinique qu'à très fortes doses et assez irrégulièrement agissent beaucoup plus rapidement sur l'action vaso-constrictive rénale de cette hormone (Bovel et M[lle] Simon). Le chlorure de magnésium diminue l'effet de l'excitation splanchnique (Hazard et Lise Wurmser) ; il s'agirait pour Raymond Hamet d'une diminution apparente d'action due à la suppression de la bradycardie réflexe et à l'augmentation de pression sanguine qui en résulte.

La vagotomie double provoque une fausse atténuation de l'effet constricteur rénal adrénalinique (Raymond Hamet).

L'atropine diminue pour les uns (Nakazawa, R. Hamet), inverse pour les autres (Backmann et Lundberg), respecte ou accentue (René Hazard et Lise Wurmser) pour les troisièmes l'effet vaso-constricteur rénal de l'adrénaline.

Les renforçateurs habituels de l'adrénaline exagèrent l'action de celle-ci sur les vaisseaux rénaux : cocaïne, chlorhydrate de guanidine (Burns et Watson), association éphédrine-spartéine même en présence d'yohimbine (R. Hazard et Lise Wurmser).

Les autres substances sympathico-mimétiques : sympathico-mimétiques parfaits (dérivés aminés du catéchol) ou imparfaits (éphédrine, tyramine) suivant la terminologie de Bacq ont dans l'ensemble une action de même sens que l'adrénaline.

A doses faibles, l'éphédrine serait parfois dilatatrice (Gradinesco et Marcu, Chen, Meek et Schmidt). La nor-hormo-éphédrine (Tiffeneau) n'a pas un effet aussi constant sur la vascularisation rénale.

Busquet et Vischniac ont montré que les extraits de genêt à balai sont de puissants vaso-constricteurs rénaux. L. et F. Mercier, Hermann et Malméjac ont signalé que l'adonidine détermine de la vaso-constriction rénale dans les premières secondes qui suivent l'injection.

2° *Paralysants du sympathique.* — L'action des alcaloïdes de l'ergot paraît complexe :

Action constrictive pour l'ergotamine, l'ergotinine et l'ergotoxine, la tyramine ; Carvalho la considère comme vaso-dilatatrice du moins pour l'ergotamine.

Pour l'histamine, les auteurs anglais admettent son pouvoir constricteur paradoxal pour les vaisseaux du rein.

La yohimbine a une action dilatatrice pour Muller, constrictive pour Mercier et Raymond Hamet.

3° *Action des parasympatho-mimétiques.* — L'acétylcholine provoquerait une légère dilatation des vaisseaux rénaux masquée sur l'oncogramme par les effets de la chute de la pression sanguine (Hunt, Raymond Hamet). Dicker conteste ces résultats.

La pilocarpine provoquerait de la vaso-dilatation rénale (Nakazawa, Kusakari et Takeda).

4° *Action des paralysants du parasympathique.* — L'atropine n'aurait pas d'action vaso-motrice sur les vaisseaux du rein (Dale et Richards, Nakazawa) à l'inverse de la cornutine qui supprime leur action (Barry et Chauchard).

Sinus carotidien. — Les travaux de Hering ont, en 1923, attiré l'attention des physiologistes sur le renflement sino-carotidien qui joue un rôle important dans la régulation de la tension artérielle. Cette zone vasosensible très particulière est le point de départ de réflexes multiples que les études ultérieures de Koch, de Danielopolu, de C. Heymans et J. J. Bouckaert, de Tournade, de Binet et Gayet, de H. Bénard et Félix-Pierre Merklen (1) ont contribué à préciser.

Du sinus carotidien partent des filets nerveux qui se réunissent pour former le nerf du sinus carotidien de Hering, branche du glosso-pharyngien.

Le globus caroticus serait pour de Castro un organe sensitif spécial, annexé à la zone réflexogène sino-carotidienne, destiné à percevoir les modifications chimiques du sang tandis que le renflement sinusal est plus spécialement sensible aux variations mécaniques de la pression sanguine.

L'excitation du sinus carotidien est suivie d'une chute de la pression artérielle ; les nerfs de Hering constituent donc de véritables freins de la pression artérielle dont l'action renforce celle du classique nerf de Cyon.

L'énervation du sinus carotidien ou la section des nerfs de Hering détermine une hypertension artérielle ; celle-ci est passagère et ne dure que quelques semaines ou mois.

Nordmann et surtout Goormaghtigh, par section des nerfs du sinus et du plexus péri-aortique provoquent une hypertension permanente (16-15) donc relativement peu élevée.

Z. Bacq, L. Brouha et C. Heymans (2), C. Heymans et J. J. Bouckaert (3) ont montré que chez le chien, la sympathectomie totale par exclusion opératoire des deux chaînes sympathiques paravertébrales

(1) *Arch. Int. Pharm. et Ther.*, 1934, t. XLVIII, p. 429. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1380.

(2) *Bull. Acad. Roy. med. Belge*, 1936, p. 42.

(3) *Thèse* F. P. Merklen 1933. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 23 novembre 1934.

empêche ou supprime l'hypertension artérielle provoquée normalement par la section des quatre nerfs frénateurs de la pression artérielle : les deux nerfs aortiques et les deux nerfs sino-carotidiens.

C. Heymans et Goormaghtigh ont constaté fréquemment dans ces cas de l'hyperplasie des parathyroïdes externes et des signes d'hyperactivité de la couche médullaire des surrénales. C. Heymans note, à la suite de l'hypertension chronique expérimentale, des lésions vasculaires, des lésions rénales, avec hyalinisation et épaississement du tissu interstitiel (Nordmann) des modifications segmentaires atrophiques du tube urinifère des lésions des artérioles (Goormaghtigh).

Oberling et Agadjaniantz, dans les mêmes conditions expérimentales, ne retrouvent aucune lésion rénale. H. Bénard et F. P. Merklen sont du même avis.

En réalité, *on ne peut considérer comme démontré le fait que l'hypertension expérimentale par lésion du sinus est un facteur de néphrite.*

Malméjac a signalé la réduction de la quantité d'urine sécrétée par les reins (oligurie ou anurie) pendant l'*hypertension* brusque et transitoire provoquée par l'occlusion passagère des carotides primitives. Cette réduction de la diurèse semble en rapport essentiellement avec la vaso-constriction rénale due à l'augmentation de sécrétion adrénalinique résultant de l'hypotension intrasino-carotidienne ; elle est surtout nette chez les animaux jeunes. H. Bénard et F. P. Merklen ont fait les mêmes constatations ; par contre, contrairement à Malméjac, ils n'ont jamais pu obtenir d'altération constante parallèle du fonctionnement rénal, apprécié par l'étude de la K d'Ambard et l'épreuve de la P. S. P.

C. — *INFLUENCE SECRÉTOIRE*

Le système nerveux envoie au rein des fibres agissant directement *sur la sécrétion.*

L'existence de nerfs spécifiques sécrétoires n'est admise que par peu d'auteurs. On se heurte, pour démontrer leur existence, à la nécessité d'exclure l'effet vaso-moteur.

Rohde, Ellinger et Hirt, Jost, Anten décrivent des fibres sécrétoires (1).

Pour Ellinger et Hirt les nerfs rénaux supérieurs seraient vaso-constricteurs ; ils régulariseraient le débit de l'eau et les dissociations électrolytiques de certains éléments constitutifs de l'urine.

Les nerfs rénaux inférieurs interviendraient sur la concentration en ions H, agissant sur la formation de l'ammoniaque et l'élimination des acides et des phosphates.

Hara, Kichikawa, Kusakari admettent l'existence de nerfs sécrétoires.

(1) *Pflüger's archiv. f. des Gesem. Physiol.*, 1909.

Il en est de même de Condorelli qui conclut que le splanchnique est un inhibant et le pneumogastrique un excitant de la sécrétion du carmin.

Anten, Schmidt et Spiro décrivent au pneumogastrique une action inhibitrice sur la diurèse caféinique.

Guillaumin, M. P. Weil pensent que le système nerveux joue un rôle dans la sélection des molécules acides ou alcalines (pseudo-phosphaturie nerveuse).

Delaunay se fondant sur l'action de la pilocarpine qui diminue la sécrétion, tandis que l'atropine l'augmente, admet l'existence de nerfs excito-sécréteurs. Théobari et Todder, Courmont et André ont même décrit des modifications structurales en rapport avec des phénomènes de sécrétion.

Masius, Arthaud et Butte décrivent des fibres sécrétrices venant du pneumogastrique ; leurs techniques ont été critiquées par Beco et Plumier et Walravens. Asher et Pearce en stimulant les fibres du vague au-dessous des fibres cardiaques, durant 10 minutes, comparaient l'urine sécrétée avant et pendant la période d'excitation ; il existerait pour eux des fibres sécrétrices. Mauerhofer estime que l'excitation électrique du vague provoque la polyurie avec augmentation de la sécrétion des électrolytes, mais ses expériences manquent de précision.

Zoja (1) conclut qu'une « innervation sécrétrice n'est pas démontrée et ne peut être admise ». Bittmann au contraire pense qu'il existe des nerfs sécréteurs (2), c'est également l'avis de Serès. Gottlieb et Magnus concluent que bien que nous ignorions encore s'il existe une innervation fonctionnelle rénale, celle-ci semble infiniment probable.

Les travaux de Lamy et A. Mayer semblent favorables à l'existence de nerfs sécrétoires indépendants des vaso-moteurs.

Marshall et Kolles avec leur appareil « pressure cuff » exerçant sur l'artère rénale des pressions variables, concluent à la non-existence de nerfs sécréteurs.

Werner Jost, en utilisant l'effet de la chrophylline sur les vaso-constricteurs, démontre l'existence de fibres inhibitrices sur la sécrétion urinaire.

Richards et Plant et Livingstone utilisent également l'action de certaines substances vaso-constrictives et diurétiques ; ils admettent l'existence de nerfs sécréteurs.

Ambard admet l'existence d'une action du système nerveux *sur les seuils :* il en résulte que le débit de toute substance à seuil doit pouvoir augmenter du fait d'une intervention nerveuse. Il s'appuie sur les expériences de P. Jungmann et Er. Meyer (3). Des lapins sont mis au régime achloruré et les urines de chaque rein recueillies séparément ; on constate qu'elles sont de volume identique et qu'elles renferment

(1) *Rapport Congrès Urologie*, 1924.
(2) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(3) *Arch. für Exp. Path. u. Pharmak.*, 24 juillet 1913.

la même quantité de Cl. Le splanchnique gauche est sectionné : l'urine du rein gauche devient immédiatement plus abondante et plus riche en chlorures que celle du rein droit ; puis la sécrétion au bout d'un certain temps redevient identique des deux côtés. On pratique alors la piqûre du plancher du *quatrième* ventricule, l'urine du rein droit devient plus abondante et plus riche en chlorures.

Lors de la section du splanchnique « il y a une excitation nerveuse temporaire du rein innervé par le splanchnique sectionné, d'où polyurie et chlorurie transitoire ». Plus tard la piqûre du bulbe excite le splanchnique, seul le rein non énervé répond à cette excitation ; polyurie et polychlorurie. Jungmann et Meyer (1) avaient comparé cette polychlorurie nerveuse sans hyperchlorurémie à la polychlorurie théobrominique et avaient simplement conclu à l'existence des nerfs sécréteurs. L. Ambard va plus loin dans l'explication du phénomène ; il fait remarquer que dans les expériences précédentes, non seulement la quantité totale de Cl éliminé a augmenté mais encore la concentration du Cl urinaire s'est élevée ; il doit donc nécessairement en résulter une augmentation de l'excès sur le seuil, mais puisque la chlorémie est restée identique, c'est que le seuil s'est abaissé. Il conclut que le système nerveux qui est sans action sur une substance sans seuil, intervient sur la *mobilité du seuil* et aussi sur la sécrétion des substances à seuil. Si, écrit Ambard, « on est resté si longtemps à donner la signification réelle de ces faits, c'est que pour la glycosurie nerveuse, à l'action spéciale du système nerveux sur le rein se surajoutait une action humorale (hyperglycémie) et pour la polyurie aqueuse un élément circulatoire qui à lui seul peut intervenir sur la sécrétion de l'eau ; mais en étudiant l'hyperchlorurie nerveuse, la production du phénomène ne peut être attribuée ni à la vaso-dilatation, ni à l'hyperchlorurémie qui n'existe pas ».

D'après L. Ambard la piqûre du plancher du quatrième ventricule de Cl. Bernard agirait donc sur la sécrétion rénale par un mécanisme complexe dans lequel rentrerait une action sur les seuils.

Marshall et Kolls donnent une autre explication de la polychlorurie. Pour eux la sécrétion des chlorures est un acte purement passif du rein d'origine circulatoire, tandis que la sécrétion des sulfates est un mouvement actif du rein ; la première est modifiée par la section du splanchnique, la seconde ne l'est pas ; il ne s'agit pas là, par conséquent, d'une action nerveuse sécrétoire.

Carnot et Rathery ont abordé le problème d'une autre façon (2). Ils ont recherché l'action du système nerveux sur la sécrétion du rein perfusé.

Dans leur dispositif expérimental le rein perfusé étant irrigué par une circulation étrangère à l'organisme, et n'étant rattaché à celui-ci

(1) Voir note 1 page 830.

(2) *Soc. biol.*, 28 mai 1921.

que par ses connexions nerveuses que l'on avait eu grand soin de respecter, la mort brusque de l'animal ou la section des pneumogastriques ne peut influer sur le *rendement* que par la suppression du système nerveux vaso-moteur ou sécrétoire.

La notion du *rendement* est ici capitale et doit remplacer celle de la simple sécrétion urinaire. Le rendement est le nombre de centimètres cubes ou de grammes sécrété par 1 litre de liquide perfuseur : « C'est donc le rapport entre la quantité sécrétée et la quantité perfusée dans un même temps. Ce rendement exprime d'une façon très simple l'intensité du travail sécrétoire du rein.

Si on tue brusquement le chien au cours d'une perfusion par section du bulbe, ou si on sectionne d'abord les pneumogastriques, puis qu'on sectionne le bulbe, on note les phénomènes suivants :

	Vitesse du sang à la minute en cm³	*Rendements*		
		Glucose	*NaCl*	*Eau*
	—	—	—	—
Chien X :				
Animal vivant . . .	7,2	4,8	9	9,9
Animal mort	13,4	6,8	11	13,7

	Vitesse du sang à la minute en cm³	*Rendements*		
		Glucose	*NaCl*	*Eau*
	—	—	—	—
Chien Y :				
Animal vivant . . .	10,5	6,45	13,8	10,8
Animal mort. . . .	13,5	9,97	17,8	14,7

	Volume sang par minute en cm³	*Rendements*			
		Glucose	*Urée*	*NaCl*	*Eau*
	—	—	—	—	—
Chien Z :					
Animal vivant . . .	35	2,84	3	2,7	3,4
Section des pneumogas-triques au cou. . .	15	15,6	50,9	18,6	27
Animal mort	23	20,3	66	33,7	43

Il existe donc une augmentation considérable du rendement en eau, en urée, en NaCl, en glucose ; augmentation qui se manifeste dès la section des pneumogastriques et qui est beaucoup plus intense encore par section du bulbe.

Cette augmentation du rendement ne peut s'expliquer dans les expériences précédentes que par la suppression du système nerveux, vaso-moteur ou sécrétoire.

Il ne saurait s'agir d'une action vaso-motrice, car celle-ci ne produit qu'une augmentation du débit sanguin qui diminue le rendement au lieu de l'augmenter, comme nous l'avons vu dans des expériences de perfusion.

C'est donc par la suppression de l'innervation sécrétoire que la mort de l'animal entraîne une brusque augmentation dans le rendement du rein perfusé.

Il s'ensuit qu'on doit admettre l'existence des nerfs fréno-sécréteurs du rein.

Dans ces expériences, le rein est parcouru par un sang dont la composition n'a pas varié, et cependant l'excrétion de l'urée, des chlorures, du glucose s'est modifiée. Le système nerveux agirait donc non seulement sur les substances à seuil, mais sur les substances sans seuil. La concluion est ici quelque peu différente de celle d'Ambard.

D. — *INFLUENCE SENSITIVE*

Normalement le rein présente une sensibilité presque nulle ; le fait est facile à mettre en évidence dans les interventions chirurgicales ; les actes douloureux sont la traction et la ligature du pédicule et le refoulement du péritoine ; Kappis a insisté sur la très grande sensibilité du péritoine de la région prérénale, principalement au niveau du pédicule. Aussi, pour pratiquer la néphrectomie de façon indolore, doit-on après l'anesthésie locale ou régionale effectuer l'anesthésie des splanchniques.

Le bassinet par contre présente une sensibilité manifeste (Müller à l'encontre de Wilms et Lennander) ; la distension brusque du bassinet provoque la douleur pyélique ; la capacité anatomique du bassinet sur le cadavre (15 à 20 cm³) est très supérieure à sa capacité physiologique (3 à 7 cm³) ; lorsque cette capacité est dépassée la douleur apparaît. Elle est d'abord ressentie sous les fausses côtes en avant sur la ligne mamelonnaire, elle devient ensuite lombaire, gagne l'uretère, la vessie, les organes génitaux, la cuisse. La sensation au froid et au chaud est parfaitement ressentie.

A *l'état pathologique*, le rein devient sensible (néphrite douloureuse hématurique) ; cette douleur n'est pas due à une distension de la capsule car elle s'observe dans les reins atrophiques (Muller).

Le sympathique paraît bien être le nerf sensitif du rein et du bassinet.

L'existence de cette sensibilité rénale a conduit à pratiquer chez certains malades l'énervation du rein (Papin, L. Ambard, Leguen). Les douleurs disparaissent à la suite de cette intervention qui paraît ne pas modifier d'une façon générale le fonctionnement du rein (voir plus loin).

Gino Pieri (1) remplace l'énervation par la ramisection (12ᵉ dorsale et 1ʳᵉ lombaire) ; il s'agit là non d'une sensibilité consciente mais d'une sensibilité à la douleur ; « un homme n'est pas conscient de ce fait qu'il a des reins » (Owen) (2).

(1) *IIᵉ Congrès intern. urol.*, 1925.
(2) *Presse méd.*, 8 septembre 1926.

Kappis a montré que la section de la moelle entre les segments dorsaux 8 et 9 amenait la suppression de la sensibilité du rein, de l'uretère ou des tissus voisins. Pottenger admet que le segment médullaire est compris entre la 6e dorsale et la 1re lombaire.

La section des deux splanchniques pour certains auteurs ne supprime pas la sensibilité des reins ni des uretères.

Le pneumogastrique n'a aucun rôle dans la conduction de la douleur rénale.

E. — *INFLUENCES RÉFLEXES*

Nous avons déjà étudié une partie des influences réflexes sur les vaso-moteurs. Nous exposerons ici le rôle des actions réflexes sur le rein dans leur ensemble en ne nous occupant qu'accessoirement de leur mécanisme.

A. — ***Réflexes sensitifs.*** — Les urologistes ont décrit les réflexes réno-rénaux, réno-vésicaux, réno-testiculaires ou ovariens.

Un rein malade peut déterminer des phénomènes douloureux sur le rein du côté opposé ; on a signalé des cas où seul le rein sain est douloureux.

On a décrit des réflexes urétéro-vésicaux (L. Bazy) et vésico-rénaux unilatéraux (Guyon et Legueu).

Il existe également à la suite d'affections rénales des douleurs sur le trajet des derniers nerfs intercostaux et des nerfs du plexus solaire ; on a parfois même signalé des éruptions de zona se surajoutant aux phénomènes douloureux.

Corbeille décrit une modification du rein par excitation acoustique chez le chien.

B. — ***Réflexes sécrétoires.*** — *Anuries réflexes.* — Brown-Séquard a produit l'anurie par pincement de la peau du ventre, Claude Bernard, Lamy et Mayer, par la simple ouverture du péritoine.

Roy et Cohnheim, Bradford, constatent à la suite de l'excitation des nerfs sensitifs un réflexe rénal vaso-constricteur (les racines postérieures des derniers nerfs dorsaux font exception à cette règle, car leur excitation provoquerait de la vaso-dilatation).

Bittmann signale l'existence de zones dermiques en connexion avec l'origine glandulaire (sympathique) ; il se produit, à la suite d'une irritation de ces zones après énervation rénale, une action sur le rein opposé (1).

Bieter note que le pincement de l'uretère provoque l'arrêt réflexe de la circulation glomérulaire, le nombre des glomérules actifs s'est abaissé

(1) *IIe Congrès intern. urol.*, 1925.

de 40 o/o ; après suppression du pincement en 10 à 15 minutes le nombre des glomérules actifs a atteint son chiffre normal.

Après la section des splanchniques on n'a pas observé cette diminution des glomérules actifs ; bien au contraire, ils sont augmentés. Quinby n'a observé dans les mêmes conditions, après manipulation de l'uretère, aucune anurie réflexe. De même, la cocaïnisation de l'uretère après l'avoir pris dans une pince, empêche le retard de la circulation glomérulaire qui se produit lorsque des irritants tels que le nitrate d'argent à 10 o/o ou le bichlorure de mercure à 2 o/o sont appliqués à l'extérieur de l'uretère. Cette diminution de la circulation glomérulaire qui se produit dans ces cas fait défaut quand les splanchniques sont sectionnés.

Andrews a montré que lorsque la patte d'un chien présente de l'œdème par ligature trop serrée, de l'anurie survient lorsque le garrot est retiré et que la patte est massée, le nombre des glomérules actifs diminue de 50 o/o pendant 15 à 20 minutes. Après section du splanchnique, l'effet ne se produit plus.

Des solutions irritantes injectées dans les uretères et les tubes collecteurs, par exemple une solution de bichlorure de mercure à 1 o/o, provoquent un arrêt réflexe de la circulation glomérulaire. Smirnow admet que les extrémités nerveuses dans les tubes collecteurs sont sensitives, d'où le réflexe.

Influence de la réfrigération cutanée. — [Wertheimer (1), Delezenne (2), Lambert]. Wertheimer constate une diminution du volume du rein, une chute de la pression et du flot sanguin dans la veine rénale. Ces phénomènes ne se produisent pas quand les nerfs rénaux sont sectionnés.

Delezenne constate une diminution de la sécrétion urinaire en même temps qu'une élévation de la pression sanguine. Cette vaso-constriction réflexe dure très peu de temps et doit être distinguée des effets produits par une exposition plus prolongée au froid qui, chez l'homme, arrête la sécrétion sudorale et détermine une augmentation de la sécrétion urinaire par accumulation d'eau dans le sang et les tissus.

Nedzel contsate que le rein réagit aux variations thermiques imposées à la peau, comme la peau elle-même ; en cas de rein énervé, les variations de température sont les mêmes que celles du sang de l'aorte abdominale.

Réflexe vésical et urétéral. — *Anuries réflexes.* — On a décrit une anurie complète par lésion d'un seul rein (calcul) ; une obstruction incomplète d'un uretère provoque dans l'autre rein une exagération de la diurèse avec polychlorurie et hyperacidité.

(1) *Arch. Phys.*, 1894.
(2) *Arch. Phys.*, 1894.

Spalitta, Domadieu, Hammeshaft auraient obtenu expérimentalement des phénomènes d'anurie en intervenant sur un seul rein (ligature de l'uretère). Ambard fait remarquer que ces cas sont en réalité exceptionnels. Goetzl n'aurait pu arriver à les reproduire. Pflaumer critique toutes les expériences antérieures et n'admet pas ces anuries réflexes (1). Newhirt dans un cas d'anurie réflexe humaine calculeuse aurait fait cesser l'anurie par l'anesthésie des deux splanchniques.

Le cathétérisme urétéral amène très souvent une phase d'anurie passagère chez le chien ; nous l'avons maintes fois constaté.

Serès étudiant les modifications de la sécrétion rénale par distension ou faradisation de la vessie chez le chien, constate que ces phénomènes ne se produisent plus après l'énervation des pédicules rénaux ; il en conclut que la transmission des excitations de la vessie arrive au rein par voie nerveuse : il s'agit de filets des sympathiques partant du ganglion mésentérique inférieur ou vésico-rénal (ganglion central de Serès) : il y aurait deux branches descendantes et deux branches ascendantes.

Barrety et Mlle Kohler étudient l'effet des excitations de l'uretère et du bassinet sur différents organes splanchniques, notamment sur les mouvements de l'intestin et le volume de la rate chez le sujet à rein normal et à rein énervé soumis à l'action de divers agents pharmacodynamiques.

Polyuries réflexes. — Steyrer, à la suite de l'introduction d'un cathéter dans l'uretère constata une polyurie marquée du côté opposé. On observe une augmentation de la sécrétion après obstruction partielle de l'uretère sous légère anesthésie ou même sans anesthésie chez les animaux.

Brodie, Cullis, Pfaundler, Schwartz, Lombroso, Lucas, ont fait des constatations analogues relatives à ces polyuries réflexes.

REINS ÉNERVÉS

On sait depuis Vulpian, P. Bert, Ranvier, Brown-Séquard, que l'énervation n'altère pas le fonctionnement ultérieur du rein. Ambard et Papin, Leguen, etc., en France, Pico, Bloch, Dogliotti, Nisio, Lozzi, Broglio, Chariello, Raffo, Quinby, etc., à l'étranger, ont étudié longuement la question.

L'énervation du rein donne des renseignements fort intéressants au point de vue de la physiologie de la sécrétion rénale.

L'énervation du rein peut se faire de trois façons :

1° Suivant le procédé d'Ambard et Papin ;

2° Par la transplantation de l'organe ;

3° Par le procédé de Carnot et F. Rathery en utilisant la perfusion.

(1) Voir chapitre : Interventions expérimentales sur l'uretère.

1° **Énervation du rein par le procédé d'Ambard et Papin.** — L. Ambard et Papin (1) énervaient complètement l'un des reins en détruisant soigneusement le plexus rénal par dissection des rameaux dans la gaine vasculaire et décapsulation rénale ; ils y ajoutaient une alcoolisation locale. On prive ainsi le rein d'une partie de son innervation, mais il n'est pas absolument démontré que l'énervation soit complète (nerfs dans les tuniques des vaisseaux par exemple). On a pensé agir sur eux par badigeonnage à l'isophénal de Döppler (2). Les auteurs constatèrent les faits suivants :

a) Le *rein ainsi énervé sécrète* une urine absolument identique à celle du rein non énervé : *volume, concentration uréique, concentration chlorurée ;*

b) Si on fait subir à ce rein certaines influences expérimentales, on s'aperçoit que le rein énervé *répond d'une façon différente* de celle du rein sain. Par exemple, si on expose l'animal à des variations marquées de température, notamment au refroidissement, le rein énervé répond par une polyurie marquée. Après piqûre du bulbe, si le rein a été énervé auparavant, la polychlorurie ne se produit pas. Par contre, avant comme après l'énervation, la théobromine provoque de la polychlorurie. Il en résulte que l'on peut admettre que la théobromine agit directement sur la cellule rénale en abaissant le seuil de Cl ;

c) Au moment de l'énervation, il existe une *polyurie transitoire avec polychlorurie*, mais cette polyurie est éphémère (quelques heures).

Shambough et Curtis ont observé que la tyrosine arrête la polyurie provoquée par l'énervation rénale.

2° **Transplantation du rein** (3). — D'après les recherches de Carrel et Lobenhoffer, un animal peut vivre plusieurs mois, voire même plusieurs années, avec *un seul rein* transplanté (l'autre rein étant ensuite enlevé). Un rein dont les nerfs ont été sectionnés peut donc assurer une dépuration rénale suffisante pour assurer la vie. Mais on peut objecter d'une part que de nouvelles connexions nerveuses peuvent se produire et que d'autre part la sécrétion rénale n'est pas normale, car les auteurs n'ont pas fait d'étude complète du fonctionnement rénal ni de comparaison avec un rein resté en place.

Quinby en 1916, après section du rein, puis replacement de l'organe après suture des vaisseaux et de l'uretère, constate, en comparant la sécrétion des deux reins, que le rein opéré sécrétait plus que l'autre. Au bout d'un certain temps, les sécrétions redevenaient identiques.

Le rein ainsi transplanté répond de la même façon qu'un rein nor-

(1) Voir chapitre spécial.

(2) *Arch. intern. Physiol.*, 1909, t. VIII.

(3) Bariety et Mlle Kohler dissèquent à la sonde cannelée les gaines de l'artère et de la veine.

D'autres auteurs sectionnent les vaisseaux et mettent une canule.

mal à l'excitation produite par la théobromine, la caféine, l'urée et les solutions salines hypertoniques (Quinby, 1917).

L'excitation du vague, le rein étant au cou, produit une vaso-dilatation avec une diminution du volume du rein opposé.

Bock et Bornstein anastomosent à l'artère fémorale d'un autre chien le rein d'un premier chien qui a été privé de ses nerfs ; ce rein sécrète deux fois plus d'urine mais la concentration en NaCl est identique ; on en pourrait déduire une action freinatrice du tonus nerveux.

3° ***Procédé Carnot et F. Rathery.*** — Nous le décrirons plus loin. Il s'agit, au cours d'une perfusion faite chez l'animal vivant, de pratiquer la section de la moelle ou des pneumogastriques. C'est une méthode purement expérimentale.

RÉSULTATS DE L'ÉNERVATION DU REIN

La question de l'énervation du rein mérite d'être approfondie car elle est parfois proposée comme thérapeutique chez l'homme au cours de certaines affections rénales.

Nous l'envisagerons sous trois aspects :

1° Quels sont les effets de l'énervation du rein sur la diurèse ;

2° Quels sont les effets de l'énervation rénale sur l'hypertension.

3° L'énervation rénale est-elle dénuée de tout danger et laisse-t-elle le rein dans un état de fonctionnement normal.

1° Quels sont les effets de l'énervation du rein sur la diurèse. — Un fait paraît acquis, c'est qu'un rein énervé continue à sécréter.

a) Un certain nombre d'auteurs ont constaté après l'énervation un *hyperfonctionnement du rein*, en général transitoire.

A la suite de l'énervation du rein, Ustimovitch (1870) et beaucoup d'autres auteurs constatèrent de la polyurie.

Lamy et A. Mayer estiment que les chiens à reins énervés restent polyuriques pendant des mois.

Frey (1907) note que le Δ de l'urine continue à être plus élevé que celui du sang, Knoll signale une réduction de la concentration des sels et de l'urée avec augmentation de leur quantité totale excrétée.

Grek constate l'augmentation des chlorures et en concentration et en quantité globale ; Jungmann et Meyer observent la polyurie immédiate avec polychlorurie sans modification du taux des chlorures sanguins. Bailey et Bremer retrouvent cette polyurie au cours du diabète insipide expérimental, la piqûre du plancher du troisième ventricule détermine le diabète insipide ; l'énervation secondaire du rein amène une polyurie surajoutée qui est du reste temporaire.

L. Ambard et Papin (1) ont également noté une polyurie transitoire avec polychlorurie. Leguen constate une polyurie passagère.

Marshall et Crane, après énervation unilatérale, observent une augmentation de l'eau, de NaCl et de l'urée du côté énervé ; la créatinine et les sulfates sont excrétés de façon égale par les reins. La section du splanchnique produit des effets très voisins : augmentation forte de l'excrétion de l'eau, des chlorures et des carbonates ; augmentation plus faible pour l'urée, les phosphates et les sulfates ; pas d'action sur la créatinine, l'ammoniaque et l'élimination de la phénolsulfonephtaléine.

Caldwell, Marx, Hellmut et Rowntree, au bout de 5 mois chez le chien ne constatent plus de polyurie mais l'ingestion d'eau donne une réponse diurétique exagérée. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Pico et de Mugh qui observent une diminution des effets diurétiques par ingestion d'eau.

Ainsi pour tous ces auteurs, l'énervation rénale et la section du splanchnique déterminent de la polyurie. La section du splanchnique est plus efficace que l'énervation pour Hugonnard, Demans, elle l'est moins pour Asher et Jost.

Bieter conclut d'un travail sur l'action des nerfs splanchniques et la circulation rénale qu'il reste acquis :

1° Que les splanchniques stimulés par voie directe ou réflexe diminuent la circulation sanguine glomérulaire et probablement toute la filtration glomérulaire, d'où oligurie ou anurie ;

2° Que l'inhibition de cette fonction par anesthésie locale de la région d'où part le réflexe (uretère) ou la section du splanchnique provoque au contraire de la polyurie.

Ces faits peuvent conduire à des données cliniques :

a) Neuwirt, en cas de colique lithiasique, rénale, supprime la douleur et provoque la diurèse en anesthésiant les splanchniques avec de la cocaïne ;

b) Hess, par sympathectomie rénale, provoque une augmentation de la diurèse du rein opposé ;

c) Rowntree, par sympathectomie rénale chez le chien, provoque de la diurèse.

Max Schneider et E. Wildbolz (3), par l'énervation du rein au hile font subir au débit du sang dans le rein une augmentation de 65 à 145 o/o de sa valeur primitive. Si à l'énervation on joint la décapsulation, on augmente encore le débit de 20 o/o.

Braun admet que l'énervation provoquerait une pyélectasie favorisant la résorption de substances hypotensives.

Grabfield, expérimentant avec le cinchophène, la sécrétion de l'eau, des chlorures, de l'acide urique, montre que la dénervation unilatérale

(1) *Arch. Mal. reins et org. génit.-urinaires*, 1er avril 1921.

(2) *Zeitsch. f. Urol. chr. und Gynäk.*, 18 janvier 1937, t. XLIII, fasc. 1.

à gauche détermine des anomalies bilatérales de la sécrétion analogues à celles de l'énervation bilatérale.

b) *Un autre groupe d'auteurs* avec Ashima, Keller et Rost, Mac Caughan, Fontaine, Kunlin et Bauer, Fontaini et Bilger, Rhoads, van Slyke, Hiller et Alving, ne constatent aucun effet sur la sécrétion rénale ; pour ces derniers auteurs, la novococaïnisation du pédicule nerveux du rein est sans action sur l'excrétion du rein mesurée par l'élimination uréique ou la circulation du sang dans le rein.

J. Hamburger, chez le lapin et le chien, observe presque constamment une oligurie transitoire. Au bout de 24 à 48 heures, la diurèse est redevenue normale ; la polyurie n'est pourtant constante ni chez le chien, ni chez le lapin.

Pour Théobald et Verney, l'énervation complète du rein n'empêche pas la diurèse d'être normale. Si en plus il y a excitation des nerfs artériels afférents, il y a inhibition de la diurèse ; après suppression du stimulus, la diurèse ne reprend qu'après 5 à 20 minutes.

René Israël (1), contrairement à Braun et Samet, admet qu'il est difficile dans l'énervation expérimentale de mettre en évidence l'amélioration de la fonction excrétrice signalée dans les observations cliniques (Rieder, Gerbi et Rezzi, Chabanier et Gauvin, Millaud). Si on a constaté de la polyurie, celle-ci ne s'est accompagnée que deux fois sur quatre de polychlorurie. Quant au débit uréique, il n'a pas été amélioré, pas plus que l'excrétion de la phénolsulfonephtaléine.

Observé 2 mois 1/2 à 4 mois après l'énervation unilatérale, le fonctionnement rénal était identique des deux côtés.

2° Effets de l'énervation rénale sur l'hypertension d'origine rénale. — Un certain nombre d'auteurs ont expliqué l'hypertension artérielle par l'existence de réflexes à point de départ rénal. Azoulay en 1894 faisait intervenir les terminaisons nerveuses glomérulaires. Loeb en 1905, Schmidt, Conheim, Fahr, Liechtwitz, Bard, Laubry, Oberling, Meillaud admettent l'hypertension réflexe. Dagliotti et Marino, Braun et Menendy soumettent ces faits à l'expérimentation sans résultat net. Arnott et Kellar constatent que l'hypertension expérimentale par striction de la veine rénale se produit dans 50 o/o des cas les nerfs étant intacts et ne se produit jamais les nerfs étant supprimés. Chabanier et Gaume proposent (*XXXVIIe Congrès Assoc. franç. Urol.*) l'énervation rénale comme traitement de l'hypertension artérielle.

René Israël a repris expérimentalement avec son maître Vallery-Radot cette étude de l'hypertension dans les néphrites. Il aboutit aux conclusions suivantes :

1° la striction de l'artère rénale après énervation du rein (René Israël, Page et Collins) provoque comme habituellement (Goldblatt) de fortes hypertensions (*J. of exp. Med.*, 1934, t. LIX, p. 347) ;

(1) *Th. Paris*, 1938.

2° la section des nerfs extrinsèques du rein (pédicule et grand sympathique des vaisseaux rénaux) n'amène aucune chute immédiate de la tension ;

3° l'infiltration par toxine streptococcique du pédicule rénal ne provoque pas d'hypertension, par contre, injectée dans le grand sympathique du lapin, elle détermine de l'hypertension avec néphrite.

René Israël conclut que l'hypertension rénale ne résulte pas d'un simple réflexe originaire du rein. L'étude des nerfs du rein ne donne pas la clé de l'hypertension.

Braun et Samet admettent au contraire que l'énervation des reins empêche la réalisation de toute hypertension par section des nerfs dépresseurs ou injection intracisternale de kaolin. « Si une telle hypertension a été préalablement réalisée, l'énervation des reins et parfois même d'un seul rein la fait cesser ». Elaut, de Gand, n'a pas confirmé ces faits.

L'énervation est-elle donc sans action sur l'hypertension néphrétique? — Rieder, en 1932 (1), obtient une amélioration nette de la tension au cours d'une néphrite chronique persistant 9 mois après l'opération. Des résultats obtenus par Braun et Samet, Chevallier, Zinner, Gerbi et Rezzi, Page et Hevir, Meltzer, Chabanier et Gaume, Pasteur Vallery-Radot, René Israël ne retient que de rares résultats nets ; l'action sur l'hypertension est le plus souvent passagère. Sur six chiens qu'il opéra, il compte deux résultats insignifiants, trois résultats nets mais transitoires, un résultat persistant encore 3 mois après. Chabanier, P. Gouin et Lobo-Onell (*XXXVII Session Assoc. franç. Urolog.*) se montrent assez fréquemment partisans de l'intervention.

Le rein énervé est-il doué de propriétés spéciales? — Pick, utilisant la méthode de Dixon et Heller (injection sous-arachnoïdienne intravisternale de kaolin) provoque de l'hypertension. Le sang de l'animal ainsi traité provoque de l'hypertension chez un autre animal normal ; si le chien receveur a les reins énervés cette transfusion n'a aucune action. Le sang de chien à reins énervés transfusé à un chien devenu hypertendu en utilisant la méthode de Dixon et Heller, provoque une baisse de l'hypertension.

Les reins sécrètent continuellement dans le sang des substances hypertensives lorsque leur innervation est intacte, et des substances hypotensives quand leur innervation est troublée ou supprimée. L'action de ces corps est très durable. Les expériences doivent être effectuées, pour Pick, sans anesthésie générale.

L'hypertension, quand elle n'est pas d'origine rénale, détermine-t-elle des manifestations rénales? — L'hypertension durable peut être obtenue expérimentalement par l'injection de kaolin dans le sinus occipital postérieur ou par la résection des nerfs de Hering du sinus carotidien ou

(1) *Arch. f. Klin. chirurg.*, 1932, t. CLXXIII, pp. 712-719 et 1933, t. CLXXVII, pp. 618-629).

(2) *Wien. Klin. Woch.*, n° 20, pp. 634-636, 1935.

des nerfs dépresseurs qui peut déterminer des lésions rénales (C. Heymans, Goormagtigh et Nordmann) ; en réalité Oberling et Agadjaniantz, H. Bernard et F. P. Merklen n'ont pas retrouvé ces altérations.

3° L'ÉNERVATION RÉNALE EST-ELLE DÉNUÉE DE TOUT DANGER ET LAISSE-T-ELLE LE REIN DANS UN ÉTAT DE FONCTIONNEMENT NORMAL. — Le rein énervé fonctionnerait comme un rein normal, avec cette différence que l'on peut faire apparaître l'anomalie de sécrétion qui reste latente, en soumettant l'animal à des excitations thermiques anormales (affusions froides).

Papin, Legueu (1), Flandrin (2) ont ainsi opéré des sujets pour des affections douloureuses du rein sans déterminer aucun trouble de la sécrétion urinaire pendant plusieurs mois d'observation ; ils obtinrent la disparition des phénomènes douloureux (3).

Ambard propose, sans l'avoir accomplie du reste, l'énervation des reins, en cas de diabète insipide ; pour lui, la sécrétion aqueuse provoquée par une lésion de la région opto-pédonculaire, devrait alors redevenir normales. Camus, Gournay et Legrand arrivent à des résultats opposés.

Rochet et Thévenot (4) préconisent également en certains cas l'énervation du rein.

O. Pico admet que l'énervation du rein provoque un trouble dans la sécrétion des chlorures qui peut être indépendant de la polyurie, et qui persiste alors que la polyurie disparaît.

Le rein dépourvu de nerfs fonctionne plus difficilement pour Bittman, il existe souvent au début une excrétion en quantité égale de matières solides, mais il faut alors qu'une plus grande quantité d'eau soit excrétée.

La section des nerfs du plexus rénal provoque pour Krimer, Brachet, Muller et Papers une albuminurie non encore expliquée. L'énervation unilatérale, pour Serès, ne produit que peu de troubles ; par contre l'énervation bilatérale amènerait des signes d'insuffisance rénale et la mort par urémie (5). Braun, après énervation, constate de la pyélectasie favorisant la résorption de substances hypotensives. Pour Nisio, Dogliotti, il faut distinguer l'énervation type Papin, section des filets nerveux du pédicule et la sympathectomie de l'artère rénale type Leriche, la première serait néfaste, la seconde inefficace.

Zaaijer cite le cas d'animaux vivant d'une existence normale pendant 6 ans avec un rein unique dénervé (6).

Bariety et M[lle] Kohler constatent que l'énervation du rein augmente parfois l'intensité des réponses tensionnelles et viscérales aux excitations

(1) *Arch. urolog. Necker*, 1925, t. IV.
(2) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(3) Legueu avait constaté, après énervation, un rein complètement atrophié.
(4) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(5) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(6) *Beitrag. z. Klin. chir.*, t. XCIII, pp. 2-5 2-7.

urétéro-pyéliques. Ils montrent que certains agents pharmaco-dynamiques (ésérine, atropine) peuvent agir d'une façon paradoxale en se comportant surtout comme des inhibiteurs.

Dans d'autres cas, l'énervation ne modifie pas la réaction habituelle (yohimbine, cocaïne).

J. Bariety et Mlle Kohler (1), par énervation rénale rompent l'anisergie rénotensionnelle secondaire au phénoxy-1-diméthylamino-2-éthane.

Il nous semble prudent de ne pas être trop affirmatif dans nos conclusions. Sans doute on a opéré des sujets en énervant leur rein et on n'a pas obtenu de troubles graves ; cependant le rein énervé ne peut être considéré comme absolument normal, et on peut se demander si ce rein énervé est déjà altéré, s'il n'est pas sans danger de l'énerver.

Legueu, Kœnnecke, Pico, Lemoine, Murtagh, Gironcoli (2), ont signalé des lésions rénales accusées dans certains cas, notamment au niveau des vaisseaux du cortex. J. Hamburger, reprenant expérimentalement l'étude de l'énervation rénale, admet que les effets lointains de l'énervation rénale chez le chien et le lapin sur le rein sont nuls, sauf dans deux cas dont l'un, de l'aveu de l'auteur, est difficile à interpréter.

CENTRES NERVEUX

Piqûre du bulbe. — Cl. Bernard découvre que la piqûre du plancher du quatrième ventricule dans un point un peu plus élevé (funiculus teres) que celui qui provoque la glycosurie, détermine de la polyurie ; cette polyurie peut être absolument libre de sucre et d'albumine ; parfois cependant elle renferme de l'albumine.

La piqûre d'un côté augmente la sécrétion des deux reins (Jungmann et Meyer) ; Eckhard la trouve moins accrue du côté de la piqûre.

Immédiatement après la piqûre, on voit survenir une chute de la pression (Jungmann et Meyer) sanguine et la sécrétion diminue ou s'arrête (Eckhard), puis la pression remonte et la diurèse s'installe.

La polyurie dure de 24 à 48 heures (Jungmann et Meyer), puis la sécrétion redevient normale.

Dans l'asphyxie ou l'anémie bulbaire, la sécrétion urinaire s'arrête. L'excitation électrique ou asphyxique du bulbe (Grutzner, 1875) arrête la sécrétion urinaire ; si les nerfs rénaux sont auparavant sectionnés, on voit survenir une diurèse très nette sans ischémie rénale (Lamy et Mayer). Kahler en utilisant l'emploi d'un caustique aurait pu provoquer une polyurie durant des semaines ; le fait est contesté par Finkelnburg.

La diurèse s'accompagne d'une augmentation du taux des chlorures totaux (Jungmann) (sans augmentation de NaCl du sang), et souvent d'une élévation de leur concentration, surtout quand l'animal a été mis

(1) *Soc. de biol.*, 19 décembre 1936, t. CXXIII.
(2) *Ztschr. f. urol. chir.*, 1929, t. XXVII, pp. 266-274.

précédemment à un régime pauvre en chlorures (Jungmann et Meyer. On peut voir survenir une polychlorurie sans polyurie et vice-versa.

L'azote urinaire est toujours diminué comme concentration.

Modes d'action. — 1° Eckhard, Jungmann et Meyer concluent que la piqûre agit sur les *nerfs sécrétoires du rein*.

Cette polyurie serait identique à celle produite par la section des splanchniques ou des fibres nerveuses du plexus rénal ; la piqûre du bulbe agirait donc sur le rein par l'intermédiaire des splanchniques. La section des nerfs rénaux empêcherait la production de la polyurie à la suite de la piqûre du bulbe ; par contre, si on pratique la piqûre du bulbe chez le lapin et qu'on détermine en même temps que la polyurie de la glycosurie, si on sectionne auparavant le splanchnique gauche (Jungmann, 1914) ou les filets hépatiques (Eckhard, 1870), on n'a ni hyperglycémie, ni glycosurie, mais simple polyurie ; si on sectionne auparavant les nerfs rénaux, on n'a que de la glycosurie sans polyurie.

Ambard admet que cette lésion bulbaire agit *sur les seuils du rein*, elle abaisse le seuil du Cl et le seuil de l'eau.

2° La plupart des autres auteurs estiment qu'il s'agit d'une influence *vaso-motrice*. Cushny objecte à Jungmann que chez le lapin, l'augmentation des chlorures est un fait banal de toute polyurie. On peut lui répondre qu'il ne s'est pas toujours agi de lapin, mais que l'expérience a été faite chez le chien également.

Centres nerveux divers. — Bechterew admet que l'altération du cortex peut déclancher la polyurie ; mettant à nu chez le chien une moitié du cerveau, il obtient du même côté un arrêt de la sécrétion urinaire et du côté opposé de la polyurie. Si on électrise le gyrus sigmoïde, on constate du côté opposé une augmentation d'urine et une sécrétion exagérée de Cl et Az.

Eckhard obtient la polyurie chez le lapin après irritation de la partie inférieure du processus vermiforme du cervelet.

Aschner obtient une polyurie de 2 à 3 jours d'une part par lésions du thalamus opticus, et d'autre part, du cervelet.

Des lésions variées du cerveau : tumeurs, fractures du crâne, peuvent déterminer de la polyurie ; d'autres fois il s'agit d'oligurie.

On a décrit depuis longtemps des polyuries secondaires à des tumeurs hypophysaires ; ce sont de beaucoup les polyuries cérébrales les mieux étudiées. Harvey Cushing a noté le premier la polyurie consécutive aux interventions sur l'hypophyse et spécialement sur son lobe postérieur. Schæfer l'aurait obtenu par excitation directe de la glande. Dean Lewis et S. Mathews sur 18 lésions expérimentales de l'hypophyse chez le chien, réalisent 9 fois une polyurie passagère.

Jean Camus et G. Roussy (1) obtiennent des polyuries considérables à la suite d'intervention sur la région hypophyso-tubérienne. Ils esti-

(1) *Soc. biol.*, 29 novembre 1913.

ment (1) que le phénomène provient non pas d'une action hypophysaire mais d'une altération nerveuse. Houssaye (2), Bailey et Bremer arrivent aux mêmes conclusions.

J.-J. Gournay a fait sa thèse sur cette question étudiée en collaboration avec Jean Camus et A. Le Grand.

La polyurie peut être considérable, atteindre jusqu'à 12 litres ; elle est parfois passagère, parfois durable ; dans certains cas elle évolue par poussées ; elle peut apparaître le premier jour ou seulement le cinquième et le huitième.

Les urines ont une densité très faible : 1.000 à 1.001, elles ne renferment pas d'albumine, parfois elles contiennent du sucre. J.-J. Gournay insiste sur ce fait, que les interventions sur l'hypophyse ou le cerveau n'intéressant pas la région infundibulo-tubérienne ne provoquent pas la polyurie ; parfois une polyurie passagère suit l'ablation de l'hypophyse, puis l'élimination urinaire redevient normale ; la piqûre du tuber cinereum par contre déclanche la polyurie.

La région infundibulo-tubérienne présente une série de groupes cellulaires qui ont été étudiées par A. Le Grand. Il a insisté avec J.-J. Gournay sur l'amas cellulaire impair et médian, entourant en virole la tige d'insertion hypophysaire. Il existe d'autre part des groupes latéraux.

Une lésion d'un des noyaux propres du tuber suffit à déterminer la polyurie ; lorsque les deux noyaux sont intacts, la polyurie ne se produit pas.

Le *mécanisme* de cette polyurie paraît assez particulier.

a) Bailey et Bremer, Houssaye et Carulla, Jean Camus et J.-J. Gournay montrent que l'*intégrité du système nerveux rénal ne conditionne pas la polyurie* : la dénudation des rameaux nerveux du pédicule rénal suivie de frictions à l'alcool à 95°, et la libération de la corticalité des différents éléments provenant de la région périrénale ne modifient en rien la polyurie ; elles ne font parfois que l'augmenter ; Bailey et Bremer pensent qu'il s'agit là de deux phénomènes superposés, polyurie résultant de l'intervention sur la région infundibulo-tubérienne et polyurie engendrée par les troubles vaso-moteurs intrarénaux créés par l'énervation.

b) La *lésion infundibulo-tubérienne détermine des modifications humorales qui agissent sur la sécrétion rénale.*

1° Il n'existe pas de modification de la chlorurémie, un supplément d'ingestion de NaCl à la ration détermine une action diurétique beaucoup plus grande que chez l'animal normal. Bailey, Bremer et Œhme, J.-J. Gournay estiment que cette polychlorurie, du reste transitoire, résulte de la quantité de sel en excès dans les humeurs au moment de

(1) *Soc. biol.*, décembre 1913.

(2) Cette opinion n'est plus admise du reste dans son intégralité par la plupart des physiologistes. Sans nier l'influence des lésions infundibulo-tubériennes sur la détermination de certaines polyuries, il semble bien qu'on doive encore réserver à l'hypophyse un rôle important en ce qui concerne son action propre sur la diurèse.

l'intervention ; il serait entraîné par le torrent d'eau qui traverse l'organisme ;

2° Des injections de sang, d'urine provenant d'animaux polyuriques, des expériences de circulation croisée ne permettent pas de mettre en évidence l'existence d'une hormone cause de la polyurie ;

3° Le trouble du métabolisme le plus important et celui qui semble conditionner la polyurie est un trouble dans le métabolisme des nucléoprotéides.

J.-J. Gournay et H. Malgat, en 1921, avaient noté la diminution constante de l'acide urique dans les urines ; pareille constatation fut faite plus tard par E. Fiterie ; les phosphates et les bases puriques au contraire augmentent.

L'injection sous-cutanée ou intraveineuse des bases puriques provenant de l'hydrolyse de l'acide nucléinique déterminerait une polyurie semblable à celle que cause une lésion infundibulo-tubérienne.

J.-J. Gournay conclut que la lésion infundibulo-tubérienne détermine la polyurie non pas par excitation des nerfs du rein mais d'une façon indirecte en déterminant des modifications du métabolisme nucléoprotéidique qui influeraient par voie humorale sur la sécrétion rénale. Charles Kayser (1) et Éliane Le Breton ont montré que si on pouvait admettre l'existence au niveau de la région du tuber cinereum d'un centre des équilibres d'hydratation, l'hypothèse de Camus et Gournay concernant le métabolisme des substances nucléiniques devait être absolument écartée, car elle ne reposait sur aucun fait précis.

Le rôle de la région infundibulo-tubérienne dans les phénomènes de polyurie s'est considérablement modifié à la suite des travaux de ces dernières années.

Un fait domine en effet toute l'histoire du diabète insipide, c'est l'action thérapeutique immédiate et absolument remarquable de l'extrait hypophysaire postérieur.

L'hypophyse joue donc certainement un rôle dans la sécrétion urinaire : s'agit-il d'une hormone spéciale, doit-on la rattacher au principe ocytocique ou à la vaso-pressine ? Ces deux opinions existent. Faut-il la localiser dans le lobe intermédiaire (intermedin de Zondek) ? M. Labbé, Boulin, Azerad, Justin-Besançon et Simonnet auraient isolé un principe possédant un faible pouvoir ocytocique sans avoir de pouvoir hypertenseur.

Cette action remarquable de l'hypophyse sur la diurèse ne doit pas faire oublier les anciennes recherches sur l'infundibulo-tuber, mais les idées anciennes doivent être profondément modifiées. On peut avec Collin, de Nancy, admettre que l'hypophyse déverse ses produits dans le tuber et de là dans les noyaux tubériens ; il y aurait ainsi des produits hypophysaires dans le diencéphale ; et on pourrait à côté de la neurocrinie décrire une hémocrinie et une hydrencéphalocrinie.

(1) *Annales physiol.*, avril 1926.

C'est l'hypothèse admise également actuellement par Roussy et Mosinger.

Ce rôle de l'hypophyse est avant tout de freiner la diurèse. Si certains ont admis que l'extrait hypophysaire était diurétique c'est qu'ils opéraient sur des animaux endormis. On peut extraire de la région du tuber une hormone possédant les mêmes propriétés sur la diurèse que la post-hypophyse (Helen Bourgoin, Trendelenburg et Satos).

AUTONOMIE RÉNALE

On a constaté que les vaisseaux du rein sont soumis, en dehors des nerfs extrinsèques, à des variations vaso-motrices d'apparence spontanée dont le mécanisme est très obscur.

J. Hamburger rapporte trois types de ces variations :

a) *Variations au cours du travail du rein* : action du glucose et de l'urée ;

b) *Intermittences dans le fonctionnement des glomérules* pour Richards et Schmidt, Hayman et Starr, Moore et Lukhanoff. Nous ajouterons d'une façon plus générale intermittences dans l'état sécrétoire des néphrons (tubes urinifères en entier) ;

c) *Pulsations autonomes du rein*. L. Korobkow montre qu'on peut chez des chiens de forte taille, en perfusant le rein par de la solution de Locke oxygénée et additionnée de 7 à 10 o/o de sang de chien défibriné et chauffé à 39°5 C., la pression étant réglée à 120 millimètres Hg, observer des pulsations autonomes de l'organe. Elles n'apparaissent pas toujours spontanément, il faut parfois pour les déclancher produire des changements brusques et saccadés de pression 20 à 30 millimètres Hg. Une fois installées, elles persistent 15 à 30 minutes ; on peut par l'artifice précédent les faire réapparaître. Elles se renouvellent toutes les 7 à 8 secondes. L'automatisme vasculaire du rein s'obtient facilement après 6 à 12 heures de conservation de l'organe dans le liquide de Locke à basse température, plus difficilement après 24 heures, très mal après 48 heures ; on ne les obtient plus après 72 heures.

Ces pulsations autonomes rappellent les ondes de Sigmund Meyer étudiées par Mougeot qui décrit aussi *un cœur rénal*. S'agit-il d'un mécanisme nerveux autonome, s'agit-il, comme le pense Mougeot, d'un mécanisme humoral extranerveux présidant à la régulation des circulations locales ? Lange a isolé du rein et d'autres organes une substance dérivée de la guanidine ayant la propriété de dilater les artérioles.

HORMONES RÉNALES

Wertheimer, Tigerstedt et Bergmann admettent que le rein fabrique par sécrétion interne des hormones destinées à agir sur le système nerveux.

PERFUSION RÉNALE

La perfusion du rein a été utilisée depuis longtemps comme méthode d'expérimentation pour étudier soit le mécanisme de la sécrétion rénale, soit l'action de certaines substances sur celle-ci. A *priori*, comme le fait remarquer Starling, cette méthode permet une analyse synthétique et un contrôle expérimental facile ; on dissocie en quelque sorte les différents facteurs pouvant influer sur la sécrétion et on peut étudier leur action ; par contre, on s'éloigne ainsi beaucoup des conditions normales de la sécrétion et on ne saurait l'oublier dans les conclusions que l'on peut avoir à émettre.

La perfusion du rein se heurte malheureusement à des difficultés expérimentales considérables. Cushny fait remarquer que les anciennes expériences de perfusion de Munk (1887-1888) (1), de Jacoby (1890-1891) (2), de Pfaff et Tyrode (3), Brodie, Richards et Drinker, Sollmann (4) (1905-1907), n'ont donné lieu en réalité à aucune sécrétion véritable. Tantôt il s'agissait de l'excrétion du liquide renfermé dans les tubes collecteurs avant le début de la perfusion, tantôt le liquide sécrété riche en protéines et souvent en hémoglobine, de réaction alcaline, n'était en réalité qu'une filtration anormale et non une véritable sécrétion.

La nature du liquide perfusant, la technique mise en jeu pour conserver vivant le rein perfusé et lui accorder une circulation normale jouent un rôle capital.

On ne saurait donc retenir les conclusions émises par les auteurs qui ont pratiqué des perfusions du rein avec des techniques défectueuses et nous verrons que seules les techniques récentes et assez compliquées ont permis d'étudier d'une façon *qui reste encore du reste critiquable* le problème complexe de la sécrétion du rein.

On a pratiqué la perfusion rénale : d'une part, en extrayant le rein de l'organisme et en le maintenant dans des conditions expérimentales les plus rigoureuses de température, tout en empêchant son dessèchement ; d'autre part, en laissant le rein dans l'organisme même de l'ani-

(1) *J. physiol.*, 1903, vol. XXIX.
(2) *Arch. f. exp. pathol.*, vol. XXVI, p. 388.
(3) *Arch. f. exp. path.*, vol. XLIX, p. 324.
(4) *Am. J. physiol.*, 1903, vol. X ; 1905, vol. XIII ; 1908, vol. XXI.

mal tout en l'isolant complètement au point de vue circulatoire, le rein conservant ainsi ses connexions nerveuses.

Le liquide perfusant est lui-même d'espèce assez différente, tantôt il s'agit de sérum physiologique, de liquide de Ringer, de sang dilué, tantôt de sang seul soit défibriné, soit rendu incoagulable par des procédés divers.

Nous allons étudier successivement :

1° Le liquide perfusant ;

2° Les techniques elles-mêmes de la perfusion et les différents résultats qu'elles peuvent donner.

Nous ferons ensuite une critique générale des opinions émises.

LIQUIDE PERFUSANT

Variétés de liquide perfusant. — 1° Le liquide est constitué par *du sérum physiologique, du liquide de Ringer, ou du sang dilué.*

Nombre d'auteurs ont utilisé le sérum physiologique ou le liquide de Ringer. On obtient certainement ainsi l'écoulement par l'uretère d'un liquide assez abondant.

Ludwig emploie une solution contenant 3 grammes de gomme pour 100 grammes et 1 o/o de NaCl. Les résultats sont négatifs.

Mlle J. Gabriels (1) fait passer pendant 1/4 d'heure au moins dans le rein à perfuser la solution physiologique à 0,9 o/o, puis elle enlève le rein tout en continuant à perfuser avec du sérum physiologique. Elle arrive à cette conclusion que certains diurétiques peuvent exercer leur action sur le rein en l'absence de sang, mais que pour beaucoup d'autres la présence de sang complet dilué est indispensable ; les globules rouges isolés, comme le sérum sanguin, privé de ces globules sont également sans effet.

Sollman utilise le sang défibriné en solution *diluée*, Bainbridge et Evans emploient le sang dilué.

Carnot et Rathery ont comparé l'action des solutions salées physiologiques, du liquide de Ringer, de ces liquides additionnés de sang ou de gomme. Ils ont montré que *dans tous ces* cas il se produisait une élimination par l'uretère d'un liquide très clair, très abondant : 30, 40, 57 centimètres cubes en 1 heure, mais qui ne *présente nullement les caractères d'un liquide de sécrétion* ; il s'agissait d'*une filtration banale*. De plus, si on examine les reins ainsi perfusés, on constate des *altérations extrêmement intenses des cellules des tubes contournés* (lésions cytologiques marquées, hémorragies intra- et extra-tubulaires, gros œdèmes intertubulaires).

Pol Gérard rejette comme défectueuses toutes les observations basées

(1) *Arch. int. de physiol.*, juin 1914.

sur la perfusion du rein par le liquide de Ringer ; il cite à ce sujet les travaux d'Oliver et Lund. Il confirme donc pleinement les constatations précédentes. Hober et Meyrowski montrent qu'un rein irrigué par le sang élimine le Patentblau, ce dont est incapable un rein perfusé.

Le liquide de Ringer, le sérum physiologique, soit purs, soit additionnés de gomme, le sang dilué sont *donc de mauvais agents de perfusion et doivent être rejetés* (1). C'est pour cette raison que nous ne retiendrons pas ici de nombreuses expériences de perfusion ; elles sont toutes pour nous entachées d'erreur à la base. C'est la critique la plus importante qu'il y ait à faire, notamment aux expériences de Mlle Julia Gabriels.

Demoor a essayé de rechercher les processus survenant dans le rein en comparant les effets de la perfusion avec des solutions salées hypotoniques (0,6 à 0,7 0/0) et avec des solutions salées hypertoniques (1,1 à 1,2 0/0). Il opérait au moyen d'un pléthysmomètre à déversement. Il conclut que le liquide est extrait des cellules en cas de solutions hypertoniques et que la sécrétion urinaire est accrue alors que les solutions hypotoniques ont l'effet inverse avec résorption au niveau des canalicules. Nous rappellerons ici les expériences de Castaigne et Rathery sur l'osmonocivité (2) du NaCl sur le rein tant *in vivo* qu'*in vitro*. Pour ces raisons nous estimons que des expériences analogues à celles de Demoor n'échappent pas à la critique. Nous nous sommes déjà étendus sur ces faits.

Le sang employé doit être du sang de même espèce animale (Gabriels). Demoor pour la sous-maxillaire, de Meyer pour le foie, avaient fait la même constatation.

2° *Le liquide de perfusion est constitué par du sang.* — On a utilisé le sang défibriné, le sang hirudinisé et le sang citraté.

Jacoby, en 1890, perfusa le rein de chien avec du sang défibriné, avec Sobieransky il obtint une sécrétion très lente d'un liquide qui contenait invariabalement une grande quantité de protéines.

Pfaff et Vejux-Tyrode (1903) arrivèrent à des résultats identiques et conclurent à une action toxique du sang défibriné ; en défibrinant le sang sur l'animal même, l'urine sécrétée au même instant renferme du sang et des protéines, mais ceux-ci disparaissent en remplaçant le sang défibriné par du sang normal. Ils essayèrent l'hirudine sans résultats meilleurs : Richards et Plant perfusent le rein de lapin avec du sang hirudinisé *in situ*. Brodie (1903) refit les expériences de Pfaff et Tyrode, nota comme eux la vaso-constriction qui s'établit rapidement mais montra qu'elle peut être réduite en ajoutant au sang du chloral ou du nitrite d'amyle ; on obtient un débit de 15 à 16 centimètres cubes en 15 minutes.

(1) Eggleton, Grace Pappenheimer et Winton admettent que la dilution du sang avec du liquide de Ringer augmente considérablement l'activité tubulaire ; il s'agit plutôt à notre avis de lésion tubulaire donnant lieu à une abondance anormale de liquide éliminé par le rein.

(2) *Arch. méd. exp.*, 1903.

Hooker emploie également le sang défibriné.

Barcroft et Brodie concluent que la défibrination nuit à la sécrétion rénale, par contre l'incoagulabilité par l'emploi de têtes de sangsues influe beaucoup moins sur le processus sécrétoire.

Starling avec ses collaborateurs Verney et Eicholtz utilisèrent également le sang défibriné dans leurs expériences très importantes de perfusion rénale. Ils constatèrent comme les auteurs précédents l'action toxique et vaso-constrictive du sang défibriné : dès que ce sang atteint le rein perfusé, les vaisseaux du rein se contractent fortement, à tel point qu'il peut devenir impossible de faire pénétrer une seule goutte de sang. Cependant, ces inconvénients se trouvent atténués d'une part lorsqu'on fait usage de sang très fraîchement défibriné ; d'autre part, lorsque ce sang a passé un certain nombre de fois dans le cœur et le poumon.

Carnot et Rathery ont employé, pour la perfusion chez le chien, du sang de chien citraté à 4 0/00. Pour en avoir une quantité suffisante, ils saignaient presque à blanc (pas totalement pour éviter le recueil du sang de la fin de la saignée présentant des modifications souvent importantes) un premier chien et ils retiraient sur le chien qui devait être perfusé la moitié environ de son sang. On mélangeait ces deux sangs.

Lucien Brull utilise, grâce à un dispositif ingénieux, le sang coagulable : il se sert d'un autre chien comme agent perfusant et donneur de sang.

Seules doivent donc être retenues comme valables les perfusions effectuées avec du sang. Toutes les autres recherches sont entachées d'erreur et nous n'en parlerons pas.

Qualités du liquide perfusant. — Le liquide perfusant une fois choisi doit remplir encore certaines conditions, quelle que soit la technique employée :

1° Il doit être sous *une pression déterminée*, avoisinant si possible la pression normale. Sollmann a recherché (1905-1907) l'influence de ces facteurs mécaniques sur la sécrétion. Hooker, Richards et Drinker, Richards et Plant faisaient usage d'une pompe spéciale ; on a utilisé la pompe de Dale-Schuster, véritable cœur artificiel ; Bainbridge et Evans employaient le dispositif cœur-poumons ; c'était le cœur d'un chien dont on entretenait la respiration par un appareil spécial, qui lançait dans le rein extrait de l'organisme d'un autre chien le sang qui déterminait la perfusion.

Ce dispositif extrêmement ingénieux a été repris par Starling et ses collaborateurs Verney et Eichholtz.

Bainbridge et Evans obtiennent ainsi une pression sanguine de 100 millimètres de Hg.

Starling note qu'en abaissant la tension artérielle à 42 millimètres de Hg le flot urinaire cesse, bien que le sang s'écoule dans la veine à une vitesse de 107 centimètres cubes par minute. A une tension de 106 millimètrs de Hg le flot urinaire se faisait à la vitesse de 12 cen-

timètres cubes en 10 minutes : la vitesse d'écoulement du sang étant de 187 par minute. Il y aurait donc une tension limite qui serait celle où cesserait le flot urinaire chez l'animal intact ; elle correspond à la pression osmotique des protides du sang (30 millimètres de Hg).

2° Le sang doit passer à *une vitesse donnée*. Cushny donne le chiffre de 2 à 3 centimètres cubes par gramme par minute. Bainbridge et Evans maintenaient un débit de 80 à 98 centimètres cubes pour un rein de 35 grammes.

3° Le sang doit être *constamment oxygéné*. La consommation d'oxygène qui est nécessaire au rein et qui dépasse par gramme de parenchyme et par minute celle du cœur, doit être constamment assurée.

Jacoby utilisait un barbotage d'air, Hooker un barbotage d'oxygène ; nous citerons l'oxygénateur de Bayliss ; Bainbridge, Evans et Richards, Plant et Starling la préparation « cœur-poumons ».

Cette circulation du sang à travers l'organisme d'un chien (Richards et Plant) ou à travers le poumon priverait le sang défibriné des substances toxiques vaso-constrictives qu'il renferme.

4° Il faut éviter *toute interruption de la circulation*. Cushny admet qu'une interruption d'une minute suffit à arrêter pendant une heure la sécrétion rénale. Guthrie (1910) avait comparé les effets sur le rein laissé en place, de la simple occlusion de l'artère pour un temps déterminé avec l'occlusion complète de l'artère d'un rein enlevé, puis lavé avec des solutions salées variées : le rein perfusé était nettement plus lésé que le rein simplement occlus temporairement et laissé en place.

Starling remédie à cet inconvénient en plaçant sa canule par l'aorte après ligature de celle-ci au-dessous de l'abouchement de l'artère rénale et en commençant la perfusion avant d'enlever le rein qui doit être perfusé. Nous étudierons ailleurs les effets des ligatures temporaires de l'artère rénale.

5° Le sang doit être maintenu à une *température déterminée* et *constante*, ainsi que le rein lui-même. Gabriels a montré qu'une élévation de température de 1 à 3° C. aboutissant à 41° provoque la mort des cellules ainsi que l'avait déjà observé Meyer.

6° On a beaucoup discuté sur les inconvénients qu'il pouvait y avoir à faire circuler *à nouveau* dans le rein un sang qui l'a déjà traversé. Certains auteurs (Gabriels) ne font jamais repasser dans l'organe un liquide qui l'a une fois parcouru. On peut se demander si, en agissant de la sorte, on ne s'éloigne pas plus en réalité des conditions habituelles de la sécrétion normale. Le sang pourrait peut-être se charger à travers le rein de certains éléments qui peuvent avoir quelque influence sur la sécrétion rénale elle-même.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Nous ne pouvons décrire ici toutes les techniques employées ; nous en retiendrons trois principales qui peuvent, du reste, comporter des variantes ; nous allons exposer ces trois types. Avec la première technique, imaginée par Bainbridge et Evans (1), et perfectionnée par Starling et ses collaborateurs Verney et Eischoltz, on perfuse le rein retiré de l'organisme tout en assurant une irrigation de l'organe grâce au système « cœur-poumons » se rapprochant ainsi d'un mode d'irrigation normale ; le deuxième type proposé par P. Carnot et Rathery assure la perfusion sur un rein laissé en place dans la cavité abdominale avec toutes ses connexions nerveuses, mais l'irrigation se fait simplement sous une pression constante ; le troisième type se rapproche par certains points de la technique de Starling, mais il présente comme originalité d'utiliser un chien comme donneur de sang. Après la description de chacune des techniques, nous exposerons les résultats obtenus par les différents expérimentateurs.

J. Hamburger (2) et J. Cottet ont repris une technique de Starling en perfusant non pas avec les vaisseaux rénaux, mais avec l'aorte et la veine cave en aval des branches rénales.

Nous signalerons un fait intéressant signalé par Demoor et ses collaborateurs ; le rein possède deux systèmes veineux, l'un provenant de la veine rénale, l'autre des veines coliques, surrénales, diaphragmatiques, urétérales, lombaires et des veines de la paroi postérieure abdominale, ce deuxième réseau reste ouvert après l'ablation du rein qui sert à la perfusion en dehors de l'organisme ; il y a donc issue de liquide perfusé par les voies collatérales, en dehors du départ par la veine rénale.

PERFUSION DU REIN, TECHNIQUE DE STARLING

HEART-LUNG-KIDNEY

Technique. — On prend trois chiens : l'un fournit le sang qui est défibriné sur l'animal lui-même, un deuxième fournit le rein, un troisième enfin est utilisé pour la préparation « cœur-poumons ».

(1) *Journal Physiol.*, 1914, vol. XLVIII, p. 278.
(2) *Thèse Paris*, 1936.

Knowlton et Starling (1) (1912), Patterson et Starling (1914), avaient déjà décrit ce dispositif expérimental qui fut utilisé en 1914 par Bainbridge et Evans pour la perfusion rénale avec un résultat discutable. Starling et Verney (2) en 1922 et 1925, puis en 1925 Starling et Eischoltz en reprirent et améliorèrent la technique et obtinrent des résultats intéressants (fig. 29).

Ils utilisèrent le sang *défibriné* exclusivement, ils essayèrent également de remplacer le dispositif « cœur-poumons » par une pompe comme l'avaient fait déjà plusieurs auteurs, notamment Brodie et ensuite Dixon.

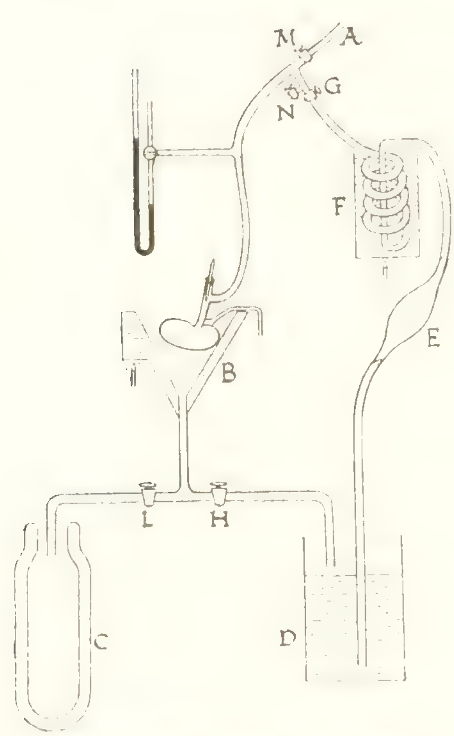


Fig. 29. — Appareil employé.

Par suite de la concentration progressive du sang au cours des expériences, on constate au bout d'un certain temps de l'œdème du poumon, ce qui constitue une cause d'erreur.

La pression est à 110, parfois 140 millimètres Hg au niveau du rein.

Urine sécrétée. — L'urine s'écoule spontanément entre 1 à 40 minutes après l'établissement de la circulation artificielle ; ce temps mort peut être extrêmement réduit et même faire complètement défaut, pourvu que la température du sang perfusé soit rigoureusement maintenue.

Elle est *claire*, avec une légère teinte jaune qui s'atténue de plus en plus à mesure que l'expérience se prolonge.

Elle est très abondante — il y a polyurie (de 1.344 cm³ à 8 litres chez le chien).

Elle est *hypotonique* par rapport au sérum sanguin.

Les *protides* n'existent qu'à l'état de traces infinitésimales ou sont absents ; l'hémoglobine est cependant quelquefois mise en évidence.

Les *chlorures* sont à une concentration *très inférieure* à celle du sérum sanguin.

L'*urée* et les sulfates (si on ajoute des sulfates au sang), sont à des concentrations nettement supérieures à celles du sang (bien qu'inférieures à celles retrouvées chez le sujet normal).

Le *glucose* est absent. Cependant le glucose apparaît à une concentration plus grande que celle du sang lorsque sa concentration sanguine

(1) *Journ. Physiologie*, 1912, vol. XLIV, p. 206.
(2) *Proceedings of the Royal Society*, 1925, vol. XCVII ; 1925, vol. XCVIII.

dépasse 0,25 o/o ou si on ajoute de la phlorizine au sang (Bœr et Verney).

Les *phosphates* sont absents et l'ammoniaque ne se retrouve que dans le début de la perfusion.

La concentration en ions H est à peu près égale à celle du sang.

Starling conclut qu'il s'agit bien là d'une véritable sécrétion active.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Starling et ses collaborateurs ont utilisé cette technique expérimentale pour résoudre certains problèmes de physiologie touchant la fonction des glomérules et celle des tubes contournés.

A. — ***Fonction glomérulaire.*** — Ils ont insisté sur les trois points suivants :

a) *Le débit urinaire dépend de la pression sanguine.* — La pression osmotique des protides du sérum a une valeur de 25 à 30 millimètres Hg (Starling). Lorsque la pression sanguine s'abaisse à ce chiffre chez l'animal intact, la sécrétion urinaire cesse.

Il en serait de même en cas de perfusion : la pression limite serait de 40 millimètres de Hg, elle ne peut être abaissée qu'en diluant les colloïdes sériques avec une solution saline.

Richards, Barncoell et Bradley, par l'adjonction de faibles doses d'adrénaline dans le liquide de perfusion, élèvent la pression de perfusion et contractent les vaisseaux efférents.

b) *Il existe un rapport entre le pourcentage ou les quantités absolues des constituants urinaires et la vitesse du débit urinaire.*

L'augmentation de tension sanguine détermine une augmentation du débit de l'eau et une augmentation du pourcentage et des quantités absolues des chlorures ; par contre, on constate une diminution du pourcentage et des quantités absolues d'urée et des sulfates.

Lorsque la glycémie atteint 0,25 o/o, l'urine contient du sucre (Bœr et Verney) (1) ; dans ce cas tout accroissement du débit urinaire provoqué par une augmentation de la pression artérielle est accompagné d'une augmentation de la quantité absolue du sucre qui apparaît dans l'urine. De même, les changements de tension affectent le débit absolu et le pourcentage de sucre dans l'urine après addition de phlorizoside « exactement comme si la glycémie était élevée artificiellement au-dessus du seuil ».

c) Après élimination *de l'activité tubulaire* dans le rein des mammifères, on obtiendrait une excrétion d'urine provenant *du seul glomérule.*

Starling et Verney utilisèrent tout d'abord la privation d'O ; ils pouvaient ainsi dans leur dispositif « cœur-poumons » obtenir pendant un

(1) De Boer et Verney, *Journ. Physiol.*, 1923-1924, vol. LVIII.

certain temps une continuation des battements du muscle cardiaque avec une pression artérielle de 110 millimètres Hg ; or, le rein perfusé émettait alors une urine plus riche en NaCl et ils conclurent que « les parties actives du rein, les tubuli, sont graduellement mis hors d'usage par la privation d'O ». Mais on peut objecter qu'il n'est nullement démontré que la privation d'O, détermine une altération élective de la seule fonction tubulaire.

Ils utilisèrent d'autre part le CYANURE « afin d'inhiber plus complètement les processus oxydants qui prennent part à la formation de l'urine ». Les expériences de Jungmann sur les cellules végétales, de Warburg sur les œufs d'oursin, de Weizsacker sur le cœur de grenouille, de Lovatt Evans, de Hartree et Hill sur le muscle concordent toutes pour montrer l'influence du cyanure de potassium comme inhibiteur par trouble de l'oxydation.

En faisant passer alternativement dans le rein soit du sang défibriné auquel on ajoute du cyanure de sodium (200 cm^3 sang + 40 cm^3 d'acide cyanhydrique à m/12), soit du sang défibriné pur, on constate avec le sang cyanuré une augmentation du volume de l'urine sécrétée, une augmentation marquée dans le pourcentage et les quantités absolues des chlorures et une chute marquée dans le pourcentage et les quantités absolues d'urée éliminée. Ces modifications sont temporaires et dès qu'on perfuse à nouveau avec du sang défibriné seul (après avoir éliminé le cyanure dans le rein par un passage prolongé de sang), on obtient un retour de la sécrétion à ses conditions normales (en réalité, la quantité d'urée remonte, mais n'atteint pas le taux primitif qu'elle avait avant l'injection de sang cyanuré ; inversement le même fait se constate pour les chlorures).

Dans l'expérience de Starling la perfusion cyanurée dura 10 minutes.

La perfusion avec le sang cyanuré donne un filtrat libre de protide, la concentration moléculaire totale (point cryoscopique), le contenu en urée, chlorure, sulfate, bicarbonate, glucose est identique à celui du sérum. La *seule substance* trouvée dans le filtrat à une concentration *très nettement différente du sérum* est la *phénolsulfonephtaléine* : 60 à 70 o/o seulement du colorant passe dans l'urine ; on en doit conclure que 30 à 40 o/o est en combinaison avec les colloïdes du sérum sous une forme telle qu'elle ne permet pas la filtration.

Marshall avait constaté le phénomène *in vitro* dans du sang de chien et montré que la proportion du colorant libre et combiné dépendait de la concentration ionique du *p*H du plasma. De Haan pour le plasma de lapin trouve un pourcentage plus faible, 1 à 2 o/o de colorant apparaît dans l'ultra-filtration.

Les variations de la pression artérielle ne modifient que la vitesse avec laquelle le filtrat est formé et n'ont pas d'influence sur sa composition ; il y a une *pression limite* au-dessous de laquelle toute filtration cesse : cette pression est sensiblement équivalente à la pression osmotique des colloïdes du sérum.

L'addition d'urée n'a pas d'effet sur la vitesse du flux urinaire ; l'urée n'a donc pas d'influence sur la perméabilité de la membrane filtrante, puisque la vitesse de filtration reste constante après son addition au sang circulant.

On peut donc conclure d'après Starling et Verney que dans le rein soumis à la perfusion cyanurée, il ne s'agit que d'un simple processus de filtration.

Il faut remarquer cependant que le cyanure n'est peut-être pas absolument dénué de tout pouvoir lésionnel sur le reste du rein ; Starling constate bien que si on cesse la perfusion cyanurée au bout de 10 minutes, on obtient en reperfusant à nouveau ce même rein avec du sang défibriné normal, une sécrétion normale. Mais si on dépasse ce temps, on constate que les protides apparaissent dans l'urine de plus en plus abondantes, et Starling conclut : « Il semblerait que les cellules de la membrane filtrante ont besoin d'O, non pour effectuer leur fonction ou pour exercer des modifications actives et sélectives sur la composition du liquide qui les traverse, mais pour maintenir leur intégrité en tant que membrane filtrante colloïdale parfaite, imperméable aux colloïdes, mais permettant le libre passage de l'eau et des sels sous la pression déterminée par les battements du cœur ». Après quelques heures, on constate une diminution graduelle de la circulation sanguine à travers le rein, quoique la vitesse du flux urinaire puisse rester aussi rapide qu'avant. Cette diminution dans la circulation rénale proviendrait d'un engorgement des glomérules résultant d'une résistance à l'évacuation du sang venant des glomérules, soit par constriction des vaisseaux efférents, soit par obstruction du second système capillaire, où aboutit le sang venant des glomérules. Cette stase favoriserait la filtration.

Nous ferons remarquer, d'autre part, que le taux de l'urée et celui des chlorures dans les tableaux d'expérience de Starling, lors de la deuxième perfusion de sang normal après perfusion de sang cyanuré sont loin d'être les mêmes que ceux trouvés dans la première perfusion de sang défibriné simple. Est-on véritablement en droit d'admettre que le cyanure agit simplement en troublant l'oxygénation des éléments cellulaires tubulaires et cela d'une façon purement temporaire ? Le processus est peut-être beaucoup plus complexe.

B. — ***Fonction tubulaire.*** — Starling considère que la formation de l'urine ne peut pas être expliquée par le jeu de la filtration et de la réabsorption portant sur un plasma de constitution constante et invariable. « Il faut faire appel à l'existence de réabsorption sélective ou de sécrétion, ou aux deux processus. » Il utilise la perfusion pour trancher ce problème.

Urée-sulfates. — Sous l'influence de la perfusion avec sang cyanuré, la quantité d'urée et des sulfates s'abaisse, pour remonter avec la perfusion au moyen du sang normal. On peut en déduire ce fait que l'urée

et les sulfates sont sécrétés activement par les cellules tubulaires et déversés dans le filtrat glomérulaire par l'épithélium tubulaire. Comme, lors de perfusion au moyen de sang cyanuré, il y a augmentation dans l'élimination de l'eau et des chlorures, on en déduira d'autre part que ces deux substances sont normalement réabsorbées par les cellules tubulaires. En réalité, nous avons vu que la perfusion du sang normal après la perfusion au sang cyanuré est loin de donner des chiffres identiques à ceux de la première perfusion avec le sang simple ; les chlorures restent plus élevés, et l'urée est loin de remonter à son taux primitif ; s'il est exact de constater une modification brusque dans le rein, indiquée par Starling au moment de la modification de la perfusion, cette modification ne semble pas aussi temporaire qu'il ne paraît l'admettre ; même après cessation de la perfusion cyanurée, l'urée reste toujours plus basse et les chlorures plus élevés qu'avant cette perfusion.

Glucose. — On constate du glucose dans le filtrat correspondant au sang cyanuré, il fait défaut dans le filtrat correspondant au sang normal : d'où la conclusion que ce corps est réabsorbé pendant son passage à travers les tubuli ; il en serait de même pour les bicarbonates.

Phénolsulfonephtaléine. — La phénolsulfonephtaléine s'accumule dans les cellules tubulaires qui la puisent dans le sang. Au cours d'une perfusion, on ajoute au sang de la phénolsulfonephtaléine et on sectionne le rein ; on prélève de petits morceaux que l'on agite dans une solution salée ; on constate que les cellules tubulaires sont bourrées de granules rouges très fins. De plus, on note lors d'une perfusion avec le sang chargé en colorant et secondairement avec du sang cyanuré que la phénolsulfonephtaléine est éliminée, lors de cette deuxième perfusion, tout d'abord en quantité plus élevée que celle renfermée dans le sérum, puis tombe ensuite progressivement à sa valeur habituelle (60 o/o de ce que contient le sérum). Starling explique ce phénomène en admettant que la perfusion avec du sang normal chargé de colorant a permis aux cellules de retenir et d'accumuler du colorant ; or, le cyanure empêche les cellules de retenir le colorant qui se met dès lors à diffuser lentement dans le filtrat au point d'élever son pourcentage au delà même de celui du sérum. Si on n'ajoute le colorant que dans le seul sang cyanuré, le phénomène ne se produit pas.

Cette rétention du colorant dans les cellules tubulaires ne se retrouverait ni pour l'*urée* ni pour le *sulfate*, qui ne s'accumuleraient pas dans ces cellules (opinion conforme à celle de Cushny et Mayrs).

Eau. — La *sécrétion de l'eau* peut également être étudiée avec fruit par cette méthode. Si au cours d'une perfusion cyanurée supprimant la fonction tubulaire, la pression urétérale reste invariable, on peut en déduire que les cellules tubulaires ne jouent aucun rôle dans la sécrétion normale de l'eau. Si au contraire, la pression augmente, c'est

que, dit Starling, l'eau est normalement résorbée au niveau des cellules tubulaires. Or, c'est ce dernier phénomène qui se produit.

Starling conclut de ses expériences que les tubuli modifient le filtrat glomérulaire en en *soustrayant* de l'eau, des chlorures, le glucose et les bicarbonates et en déversant par *sécrétion active* l'urée, le sulfate et la phénolsulfonephtaléine. Il a tenté de localiser ces diverses fonctions dans les tubules, prenant pour base la diurèse provoquée par l'urée ; il admet que le long du tube urinaire, c'est l'urée qui est tout d'abord sécrétée ; quant à la réabsorption ce seraient les chlorures qui la subiraient d'abord et dans un segment inférieur, l'eau.

Chlorures. — La sécrétion des chlorures soulève toute une série de problèmes.

La faible concentration en chlorures des urines ne peut être modifiée, pour Starling, ni par le régime antérieur du chien riche en chlorures, ni par l'addition d'urée ou de solution de Ringer, ni par l'adjonction de solution de chlorures au sang de perfusion (2 à 5 o/o) ; seule une augmentation de la tension artérielle, qui augmenterait le débit urinaire, élèverait un peu la concentration chlorurée, élévation qui s'expliquerait par le fait que la réabsorption n'a pas le temps de s'exercer.

Starling et Eischoltz (1) ont étudié systématiquement la sécrétion des chlorures et l'influence que peuvent avoir sur elle le K, le Ca et le P.

a. — Influence de Ca et K. — Si on ajoute au sang défibriné circulant à travers le système « Cœur-Poumons » des chlorures de K et de Ca, on constate les faits suivants :

a) Si l'addition des deux sels a été faite en même temps, on note au bout de 20 à 30 minutes :

D'une part : une augmentation de concentration des chlorures dans l'urine ; d'autre part : une augmentation du débit aqueux, modification constante, mais moins marquée, et qui ne lui est pas forcément parallèle.

b) Si l'addition ne porte que sur un des deux sels, on ne constate aucune modification ; l'addition de Ca sans K aurait même un effet toxique sur le rein isolé, il provoquerait l'apparition dans l'urine de traces d'hémoglobine.

c) Si après avoir ajouté le K, on ajoute au bout d'une heure du Ca, on note *immédiatement* et sans la phase intercalaire décrite plus haut, une augmentation de l'excrétion chlorurée considérable.

L'expérience inverse consistant à ajouter K après Ca, ne donne qu'une augmentation lente dans la concentration chlorurée analogue à celle signalée lorsque les deux sels sont ajoutés simultanément, cette modification ne se produisant qu'avec un temps mort qui ne commence à courir qu'après l'adjonction du K.

(1) *Proceedings of the Royal Society*, 1925, vol. XXVIII.

Comment peut-on expliquer ce phénomène?

Le K et le Ca semblent donc, lorsqu'ils sont réunis, favoriser l'élimination du chlorure ; le K pénétrant dans une cellule et y formant un substratum sur lequel le Ca paraît agir immédiatement ; ces sels réactivent-ils les hormones hypothétiques de Starling ou peuvent-ils provoquer par leur réunion des effets identiques à cette hormone? Le siège de ce phénomène paraît être la cellule tubulaire. Starling et Eischoltz démontrent que cette action n'est pas due à une intervention sur le débit sanguin et sur la tension artérielle comme l'admettent Porges et Pribram, à une modification de la pression osmotique des protides tissulaires comme le pensent Haldane et Blum, ou des protides sériques (Ellinger), mais relève des cellules tubulaires du rein. Le K et le Ca modifieraient les phénomènes de *réabsorption chlorurée* : sans doute, on ne peut éliminer complètement, en ce qui concerne l'excrétion aqueuse, la possibilité de modification de la perméabilité glomérulaire sous l'influence des sels, mais il n'en est pas de même en ce qui concerne l'excrétion chlorurée. Starling et Eischoltz se fondent pour édifier leur hypothèse sur l'influence des phosphates.

b. — INFLUENCE DES PHOSPHATES. — L'urine obtenue par perfusion contient une trace de phosphate inorganique dans le premier et le deuxième échantillon ; plus tard, les phosphates sont absents.

Si au début de l'expérience, on ajoute du phosphate de sodium au sang, on note une excrétion marquée de phosphate dans le premier et le deuxième échantillon, puis l'excrétion cesse.

Cette absence de sécrétion des phosphates n'est pas due à une incapacité graduelle du rein par lésion des fonctions sécrétoires, à mesure que la perfusion se prolonge ; si, comme pour le chlorure de sodium, on augmente la pression sanguine de 110 à 130 et qu'on double le débit urinaire de 5 à 10 centimètres cubes en 5 minutes, on trouve une augmentation de la quantité absolue et du pourcentage des phosphates excrétés ; les phosphates passent donc par le glomérule avec tout le filtrat glomérulaire et obéissent aux lois qui régissent l'excrétion de ce dernier.

D'un autre côté, cette disparition des phosphates ne s'explique pas par une modification dans le pouvoir de réabsorption des tubuli, car les phénomènes identiques se produisent sur le rein sain et sur le rein altéré par l'acide tartrique.

Cette disparition s'expliquerait par un changement graduel qui se produit dans le sang et qui porte sur l'état physique ou chimique des phosphates.

Si on ajoute au liquide de perfusion, au moment de la période d'excrétion phosphatée, du phosphate de *calcium*, on voit se produire une chute BRUSQUE de cette excrétion, et si la dose de Ca a été forte un arrêt complet ; on pourrait admettre que le Ca fait subir aux phosphates une transformation colloïdale qui ne lui permet pas de franchir

la membrane glomérulaire. On sait qu'inversement si au mélange K + Ca, on ajoute des phosphates, l'effet de K + Ca sur l'excrétion chlorurée cesse de se produire. Ca et phosphates semblent agir les uns sur les autres. Cependant, si on perfuse avec du sang cyanuré, on constate le passage immédiat des phosphates à la même concentration que dans le sang et cela même avant que les protides passent dans l'urine. Ces phosphates disparaissent dès que le sang cyanuré est remplacé par du sang normal défibriné.

Starling et Eischoltz concluent que si dans la perfusion, il n'y a pas d'excrétion de phosphates, c'est qu'il se forme un complexe colloïdal calcique non ionisé, complexe qui n'est perméable à la membrane glomérulaire qu'après action de sang cyanuré. Par contre, chez l'individu normal, l'excrétion phosphatée doit être différente et se produire dans les tubules, le glomérule n'intervenant pas. Il y aurait là une différence essentielle entre le liquide de perfusion rénale et l'excrétion normale d'urine.

Ces recherches de Starling sont à opposer à celles de L. Blum et ses collaborateurs touchant l'action de K et de Ca sur la sécrétion chlorurée : K et Ca remplaçant Na dans les tissus par suite de l'antagonisme qui existe entre eux (rôle tissulaire de la diurèse calcique et potassique).

Acide urique et allantoïne. — Gremels et Bodo, en 1926, montrèrent que l'introduction du foie dans la préparation « heart-lung-Kidney » restitue au rein la propriété d'excréter l'allantoïne à partir de l'acide urique, opération dont il est incapable sans l'intermédiaire de la glande hépatique.

C. — ***Hypotonicité de l'urine perfusée.*** — Starling dans ses perfusions note que l'urée et les sulfates, tout en étant concentrés par le rein, ne se trouvent dans l'urine qu'à un taux beaucoup moins élevé que chez le sujet vivant. Quant aux chlorures, ils sont toujours à une *faible concentration*, inférieure à celle du sang.

D'une façon générale, l'urine de perfusion est d'une *faible concentration moléculaire totale*.

L'adjonction d'urée au sang, la dilution du sang ou l'hyperchloruration de celui-ci n'ont aucune influence à ce point de vue.

Starling avait d'abord émis l'hypothèse qu'il pouvait s'agir d'un état acapnique du sang, déterminant une excitation des cellules des tubules extrayant de l'urine une quantité anormale de chlorures. Il se basait sur les expériences de Collip et Backus qui avaient montré que l'hyperpnée prolongée chez l'homme déterminait une polyurie marquée avec diminution d'acidité et d'ammoniaque urinaire, augmentation des phosphates totaux. Davies, Haldane et Peskett constataient que dans ce cas, le pourcentage des chlorures était très abaissé dans l'urine et légèrement élevé dans le sang. L'acidose due au chlorure d'ammonium détermine également une élévation de la chlorurémie et un abaissement de la chlorurie (Baird, Douglas, Haldane et Priestley).

En perfusant les reins avec du sang fortement chargé en CO^2, Star-

ling et Verney montrèrent que l'abaissement du CO^2 n'était pas le facteur essentiel.

Les auteurs pensèrent alors à rechercher l'action de *l'extrait hypophysaire* qui en cas de diabète insipide détermine une chute de la polyurie avec augmentation du pourcentage de l'excrétion des chlorures sans augmentation de la quantité absolue sécrétée (van der Velden) ; en ajoutant au liquide de perfusion de l'extrait d'hypophyse (1) ils constatèrent une diminution de la polyurie et une augmentation de NaCl en quantité absolue et dans leur pourcentage. Cependant ils n'obtinrent jamais une concentration chlorurée de l'urine supérieure à celle du sérum. Ils admirent que l'urine de perfusion ressemblait à l'urine du diabète insipide : *hypotonicité et exagération de la sécrétion aqueuse.*

Cette hypotonicité explique l'existence d'hémoglobine dans les urines de certaines perfusions ; elle proviendrait de petites hémorragies rénales, les hématies subissant l'hémolyse par suite de l'état d'hypotonicité du liquide filtrant. L'adjonction de pituitrine faisait cesser cette hémolyse qui était remplacée par de l'hématurie.

L'adrénaline n'a en rien la même action que l'extrait hypophysaire sur la sécrétion chlorurée.

Starling distingue, à la suite de ses recherches, deux actions différentes de l'extrait hypophysaire sur le rein.

1° *Action sur l'individu normal en état de sécrétion physiologique.*

On constate une chute dans le débit et le volume de l'urine, bientôt suivie d'une augmentation des deux (King et Stoland, Knowlton et Silverman, Cushny et Lambie). Cette polyurie ne s'accompagne pas d'une augmentation de la consommation en O, mais d'une élévation de la tension artérielle.

Il s'agirait là d'un effet vasculaire, probablement d'une vaso-constriction de tous les tissus autres que le rein.

2° *Action dans le diabète insipide et dans les reins perfusés.* — On note une diminution dans le débit de l'eau et une augmentation dans le pourcentage des chlorures éliminés.

Il s'agirait là d'une action spécifique vraie sur les cellules des tubules. Si les cellules tubulaires sont altérées pathologiquement, l'extrait hypophysaire produit les seuls effets de diurèse par modifications vasculaires.

Verney, en interposant une tête vivante sur le circuit perfuseur, démontre d'une façon définitive le rôle de l'hypophyse (polychlorurie et oligurie).

CONCLUSIONS DE STARLING, VERNEY ET EISCHOLTZ

1° Le glomérule filtre du sang les constituants non protidiques seulement ;

(1) Cette action de l'hypophyse est du reste très diversement admise par les auteurs (voir Diurétiques).

2° L'acide cyanhydrique suspend l'activité tubulaire et permet d'obtenir le filtrat glomérulaire à l'état pur ;

3° L'action de l'acide cyanhydrique peut être suspendue pourvu qu'elle ne soit pas prolongée ;

4° L'urée et les sulfates, la phénolsulfonephtaléine sont sécrétés par les cellules tubulaires et déversés dans le filtrat glomérulaire ;

5° L'eau, les chlorures, le bicarbonate et le glucose proviennent du filtrat glomérulaire et sont réabsorbés par les cellules tubulaires ;

6° Il y a lieu de supposer que l'eau est réabsorbée plus tardivement que le chlorure ;

7° La faible tonicité et le faible contenu en chlorure du perfusat du rein isolé ne sont pas dus à l'acapnie ;

8° Il doit exister une hormone qui régularise l'excrétion de l'eau et des chlorures, hormone existant dans le sang et déversée dans le rein ;

9° L'addition d'extrait hypophysaire au sang perfusé provoque une concentration des chlorures dans l'urine et une diminution de la polyurie. L'addition simultanée de K et Ca amène une exagération de la concentration chlorurée et une augmentation du débit aqueux ;

10° Le Ca agissant sur un substratum pour la constitution duquel le K est nécessaire détermine une augmentation d'excrétion chlorurée et du débit urinaire en provoquant une diminution de réabsorption tubulaire ;

11° Les phosphates inorganiques diminuent le débit de l'eau et des chlorures en transformant le Ca en un état colloïdal ;

12° A cette forme colloïdale des phosphates, la membrane glomérulaire est imperméable. L'acide cyanhydrique augmente la perméabilité glomérulaire et permet le passage des phosphates dans l'urine ;

13° A pression constante, la caféine augmente le débit de la perfusion, il en est de même de la diurèse et de la concentration en NaCl des urines (Verney et Winton).

L'urée est augmentée mais sa concentration est diminuée.

La caféine est diurétique surtout à un niveau de pression élevé.

Eggleton, Grace Kramer, J. R. Pappenheim et Winton, au moyen d'un dispositif particulier (lampe et cellule photo-électrique à oxyde de sélénium) notent l'augmentation de consommation de O^2 sous l'influence de l'élévation de la pression artérielle. Elle est en relation avec l'augmentation du débit sanguin plutôt qu'avec la diurèse.

Dans la diurèse due à l'urée la consommation d'O ne bouge pas. Brull a montré que la suppression de la sécrétion du rein ne modifie pas les échanges gazeux de ce rein.

CRITIQUE DE CES EXPÉRIENCES

1° La *composition de l'urine obtenue par la perfusion dans la technique de Starling diffère très notablement de l'urine normale sécrétée physiologiquement.* Sans doute il s'agit d'une véritable sécrétion ; le

rein fait œuvre de glande, mais le produit de cette sécrétion par le rein extrait de l'organisme est différent de la sécrétion normale de l'urine.

Le volume de l'urine est nettement supérieur au taux normal.

L'urée est concentrée par le rein mais à un taux inférieur au taux normal.

Les chlorures sont toujours à un taux inférieur à celui du sang.

Les urines ont toujours un poids moléculaire très nettement inférieur au taux normal.

Quels mécanismes peut-on invoquer pour expliquer ces caractères principaux.

Volume de l'urine. — *Le volume très nettement* exagéré de l'urine, puisqu'il pourrait s'élever à près de 8 litres par 24 heures dans certains cas, constitue pour nous une des critiques les plus importantes qu'on puisse faire à la méthode de Starling.

Chaque fois que nous avons noté au cours d'une perfusion de très grosses polyuries, nous avons constaté des altérations du rein à l'examen histologique. Sans doute ce chiffre de 8 litres ne constitue pas un chiffre habituel mais une sécrétion de 6 à 7 centimètres cubes par 15 minutes est dans les expériences de Starling une moyenne souvent obtenue ; si nous reportons ce chiffre de 7 centimètres cubes à la sécrétion de chaque rein et à 24 heures cela nous donne une sécrétion de 1.344 centimètres cubes par 24 heures, chiffre qui dépasse nettement la moyenne de la sécrétion normale du chien. Cette polyurie doit en partie au moins provenir de l'emploi de sang défibriné ; d'autre part le rein est privé de toute connexion nerveuse ; il est placé en dehors de l'organisme dans un entonnoir, circonstances qui diffèrent encore nettement d'une sécrétion normale.

Hypotonicité urinaire. — Starling a lui-même recherché les raisons qu'on pouvait invoquer pour expliquer les différences entre l'urine perfusée et l'urine sécrétée normalement. Les hypothèses qu'il émet sont intéressantes ; cette anomalie dans la sécrétion du rein perfusé tiendrait essentiellement à ce fait que le rein, dans la technique de Starling, est parcouru par du sang soustrait à l'organisme et ne restant pas en contact avec lui. Starling rappelle les expériences de Richard et Plant (1). Ces auteurs éliminent la défibrination comme cause de cette absence de concentration chlorurée, car ils rapportent des expériences où en défibrinant le sang d'un chien et en le faisant circuler à nouveau dans son organisme, ils ont pu obtenir une concentration normale des chlorures. Richard et Plant perfusent le rein de lapin *in situ* au moyen d'une pompe, l'animal étant éviscéré ; le sang s'oxygénait dans les propres poumons de l'animal et venait en contact intime avec les tissus. Dans ces conditions, le rein a été capable de concentrer le *NaCl*. Starling et Eischoltz reprirent cette expérience d'une façon différente.

(1) *Am. Journ. physiol.*, 1922, vol. LIX.

Ils utilisaient le sang d'un chien rendu incoagulable en le défibrinant et faisaient repasser après la perfusion le sang sortant du rein, par tout l'organisme de ce deuxième chien. Le sang de la perfusion traversait donc totalement l'organisme d'un chien et cependant on ne constatait aucune modification dans l'absence de concentration des chlorures. Starling pense cependant que cette faculté de concentrer le NaCl provient de ce fait que le sang circulant dans l'organisme se charge d'une substance hormonique qui, apportée au rein par le sang circulant, « le préviendrait de l'état des tissus, de leur contenu en eau et en NaCl, déclancherait ainsi le degré de réabsorption en l'adaptant à chaque instant à l'état de l'organisme ».

L'élimination de NaCl est une élimination indirecte. Rohmann, Lauder Brunton, Veil montrent que l'élimination d'une dose de NaCl donnée se produit alors qu'au même moment il n'y a pas grande différence entre les chiffres d'hydrémie et de chlorurémie et les chiffres normaux. Haldane et Priestley notent que l'énorme diurèse occasionnée par l'ingestion d'eau ne dépend pas de la dilution générale du sang.

Les éliminations salée et aqueuse seraient en grande partie indépendantes l'une de l'autre, et aucune d'elles ne dépend d'un changement quelconque de leur concentration sanguine. Une concentration artificiellement très élevée de NaCl dans le sérum est incapable par elle-même d'amener un accroissement de l'élimination chlorurée.

Cette action hormonique des tissus, concernant la concentration des chlorures, agirait donc en réalité sur le seuil ; elle pourrait être inhibée par l'ingestion de grosses quantités d'eau amenant l'excrétion d'urines très peu concentrées ; on assisterait là à une inhibition des processus hormoniques normaux par la formation peut-être de substances inhibant les hormones par suite du passage du liquide hypotonique à travers la paroi intestinale ou le foie.

La fonction primitive du rein serait d'économiser les chlorures, comme chez les vertébrés inférieurs (le pourcentage des chlorures urinaires est chez eux toujours au-dessous de la concentration sanguine). Chez les mammifères, cette fonction de réabsorption tubulaire est mise en échec par les hormones.

Nous pourrions rapprocher de l'action hormonique de l'hypophyse sur la cellule tubulaire, celle de l'extrait pancréatique. De Meyer (1) admet qu'en perfusant le rein avec de l'extrait pancréatique, on agirait sur les propriétés du rein en ce qui concerne l'élimination du glucose. L'extrait hypophysaire agirait sur le seuil de l'eau et du NaCl, l'extrait pancréatique sur celui du glucose. Nous avons refait les expériences de de Meyer sans pouvoir obtenir les mêmes résultats que lui.

Suppression physiologique de l'action tubulaire. — Starling et Verney admettent que le sang cyanuré abolit la seule fonction tubulaire.

(1) *Arch. Int. physiol.*, 1909-1910.

Ce *fait n'est pas absolument certain*. Les auteurs eux-mêmes reconnaissent qu'au bout de 10 minutes, cette action élective cesse et la membrane glomérulaire est elle-même touchée puisque les protides passent dans l'urine. Or Starling lui-même avec Eischoltz a montré que le sang cyanuré permettait le passage des phosphates alors que les protides étaient encore retenus ; il s'ensuit que le sang cyanuré intervient sur le glomérule avant même que les protides passent. Les déductions très intéressantes de Starling concernant les fonctions tubulaires et glomérulaires ne sont donc pas à l'abri de toute critique.

Starling et ses collaborateurs sont obligés de conclure à une différence essentielle entre le liquide de perfusion et la sécrétion normale de l'urine ; le mécanisme en est différent, comme on peut s'en apercevoir avec les phosphates.

Ces faits enlèvent dès lors une certaine valeur aux conclusions de Starling, relatives aux sièges de sécrétion des différentes substances par le rein.

PERFUSION DU REIN
TECHNIQUE DE CARNOT ET RATHERY

Les auteurs (1) utilisent une technique assez différente de la précédente.

1° Le rein reste en place dans le corps de l'animal — on le soustrait simplement à la circulation en abouchant artère et veine à des canules en rapport avec le liquide perfusant — une canule est également placée dans l'uretère. On a soin d'autre part d'isoler complètement le rein du reste de la circulation en sectionnant les branches vasculaires partant de la capsule rénale ou se rendant des organes voisins dans le rein (2) ; l'organe reste donc uniquement en rapport avec l'organisme de l'animal par ses rameaux nerveux ;

2° Le liquide perfusant est constitué par un sang de chien citraté à 4 o/oo. Pour en avoir une quantité suffisante on saigne à blanc un jeune chien assez gros et on prélève encore sur le chien qui sera perfusé la moitié environ de son sang. Cette saignée insensibilise remarquablement l'animal et permet d'éviter l'emploi d'un anesthésique, l'animal restant inerte pendant toute la durée, parfois assez longue, de l'expérience ;

(1) *Soc. Biol.* ; Carnot, Rathery, Laurent Gérard et M[lle] Moissonnier, 5 mars, 12 mars, 28 mai, 23 juillet 1921, 24 juin 1922 ; *J. Path. gén.*, n° 3, 1925, p. 625.

(2) Il est certain que les ruptures veineuses ainsi produites expliquent en partie la déperdition de liquide au cours de la perfusion et son irruption en dehors du rein ; la perte est très variable suivant les animaux, elle est relativement facile à calculer. En arrachant les petits vaisseaux on fait déjà une certaine hémostase.

3° *Appareil de perfusion.* — L'appareil se compose de deux longs flacons, reliés l'un à l'autre, en communication avec un manomètre à mercure et maintenus dans un bain-marie à température constante : un thermomètre, plongeant dans le liquide perfusé, doit marquer 39° pendant toute la durée de l'expérience ; la pression reste à 18-20 centimètres de Hg. Le vase I est une sorte de sas qui permet de renouveler le sang sans changer la pression : il reçoit le sang défibriné ou citraté, qui filtre à travers une bourre d'ouate de verre. Puis on interrompt la communication avec l'entonnoir : et à l'aide d'une poire de Richardson et d'un jeu de robinets, on fait passer le liquide oxygéné dans le vase II, d'où il se rend à un tube III où sa température, sa pression, son oxygénation sont contrôlées, et où l'on peut ajouter diverses substances à expérimenter : de là il se rend à la canule artérielle. A la sortie du rein, il est recueilli par la canule veineuse et se collecte dans un récipient gradué IV où sa quantité par minute peut être mesurée pour établir le débit sanguin : il est alors remis dans l'entonnoir surmontant le vase I, et est, à nouveau, réchauffé, oxygéné et mis sous pression. On peut ainsi facilement se rendre compte du débit sanguin ; les dosages divers sont faits sur des prélèvements successifs, qu'il est très facile d'effectuer à l'entrée et à la sortie du rein.

Cette technique a l'avantage de permettre la *mesure du débit sanguin et l'analyse de prises fréquentes* : les quantités de sang passant à travers le rein, peuvent être comparées à chaque instant aux quantités sécrétées et donnent le rendement sécrétoire du rein en eau, en sels, en urée, etc. Elle a, par contre, l'inconvénient d'établir la circulation sous pression constante, sans pulsations : or Lamy, Mayer et Rathery ont montré l'importance des pulsations glomérulaires, le glomérule agissant comme une sorte de pompe qui joue un rôle pour la progression de l'urine dans les tubes urinifères : on peut, il est vrai, facilement imprimer à notre appareil des différences rythmiques de pression.

Nous noterons que le débit circulatoire à travers le rein, à pression constante (20 centimètres de Hg) est réglé par le rein lui-même : or ce débit est, semble-t-il, *très inférieur* au débit sanguin normal. De ce fait, nous observons une circulation *au ralenti* qui facilite l'étude des phénomènes, mais modifie peut-être le débit urinaire. Comme inconvénient de cette méthode, nous indiquerons que la canule veineuse exige une grande surveillance : car la veine, peu rigide, se coude facilement : d'où modification du débit et œdème du rein, ce qui altère beaucoup les résultats. Un autre inconvénient est la tendance du sang à se méthémoglobiniser. Il faut veiller, d'autre part, à ce que l'incoagulabilité persiste et à ce que la viscosité du sang n'augmente pas.

Dans un certain nombre d'expériences (et sans que nous ayons pu toujours en saisir la raison), la sécrétion ne s'est pas établie ou a cessé au cours de l'expérience, l'examen histologique n'indiquant pas la cause de cet échec.

Mais, le plus souvent, la sécrétion est très satisfaisante : l'urine est

jaune, *non albumineuse, non hématique*. C'est là le critérium nécessaire d'une bonne expérience ; car toute urine de perfusion albumineuse ou hématique doit être rejetée comme ne représentant pas un travail sécrétoire normal du rein.

RÉSULTATS CONCERNANT LA SÉCRÉTION DES REINS PERFUSÉS

Nous croyons bon de donner la définition de certains termes, que permet de fixer la technique précédente en rendant aisée la comparaison constante des volumes et de la composition du liquide perfuseur d'une part, de l'urine sécrétée d'autre part.

La *concentration* représente le chiffre de dosage des principaux éléments (eau, urée, NaCl, glucose) rapporté à 1.000 centimètres cubes de sang ou d'urine.

La *vitesse de perfusion* est caractérisée par le chiffre exprimant le nombre de centimètres cubes passant à travers le rein dans l'unité de temps ; la *vitesse de sécrétion* représente le nombre de centimètres cubes d'urine par unité de temps. Nous calculons, le plus souvent, la vitesse horaire de perfusion et de sécrétion.

Les *débits, sanguin* et *urinaire*, des diverses substances (eau, urée, sels, sucre) sont obtenus en multipliant la concentration par la vitesse.

Le *rendement* qui, dans certaines de nos expériences, représente le chiffre le plus expressif, est le nombre de centimètres cubes ou de grammes sécrétés par un litre de liquide perfuseur : c'est donc le rapport entre la quantité sécrétée et la quantité perfusée dans un même temps, multipliée par 1.000 (pour ne pas traîner de chiffres décimaux) : c'est le *rapport des débits*, pour l'eau et pour les divers éléments (urée, NaCl, chlorures). Ce rendement exprime, d'une façon très simple, l'intensité du travail sécrétoire du rein et a l'avantage (puisqu'il s'agit d'un rapport) d'éliminer le facteur temps. Ce *rendement* exprime la même idée que le mot *diurèse*, dont nous ne nous servirons pas, parce qu'imprécis et ne s'appliquant qu'à l'ensemble de la sécrétion. Une augmentation ou une diminution de rendement en eau, en urée, en sels, en sucre, indique une modification en plus ou en moins, du travail sécrétoire du rein.

Un autre facteur, fort utile pour apprécier ce travail du rein, est le *rapport des concentrations*, très facile à calculer dans nos expériences et qui leur donne leur valeur.

A. — *SÉCRÉTION AQUEUSE*

Nous avons cherché à établir le débit et le rendement de l'eau, au cours des perfusions, suivant la qualité du liquide :

1° En utilisant le sang comme liquide perfusé, sans addition d'autres substances que le citrate de soude.

2° En se servant de sang dont la teneur en urée, en NaCl, en glucose et en eau a été modifiée.

Sang pur.

Débit	Rendement	Débit	Rendement
2,5	0,77	4,8	4,6
1,8	0,93	8,4	4,9
1,2	1,1	4,8	5,55
2,7	1,2	8,4	5,7
7,8	2,3	5,4	5,7
5,4	2,38	7,2	6,49
6	2,43	19,8	6,8
3,6	2,9	12,6	8,65
5,4	3	21	10,41
6	3,1	22,2	15,3
1,8	4	15,6	18,3
7,2	4,5		

La moyenne du débit urinaire horaire est de 7 cm³ 6 ; celle du rendement de 5,1.

D'après ces chiffres, avec une même pression et une même température, le débit et le rendement sont très variables d'un animal à l'autre, et aux différents temps d'expérience, puisque le débit varie entre 1,2 et 22,2 (moyenne 7 cm³ 6 par heure) et le rendement entre 0,77 et 18,3 ; la moyenne étant pour 24 expériences de 5 cm³ 1 d'urine pour 1 litre de sang passant à travers le rein. Les gros débits sont, d'ailleurs, suspects et doivent être éliminés comme indiquant plutôt une filtration qu'une véritable sécrétion.

Débits et rendements à des temps différents de la perfusion chez le même animal.

1re prise.	6	3,1	1re prise.	4,8	4,6
2e »	8,4	4,1	2e »	13,8	10,7
1re »	8,4	4,9	1re »	19,8	6,8
2e »	12	7	2e »	15,6	7,4
1re »	3,8	2,9	1re »	3,6	1,9
2e »	15,6	10,8	2e »	9	4,9
1re »	5,4	5,7	1re »	13,2	8
2e »	7,2	10,2	2e »	6,6	4

Le débit et le rendement augmentent habituellement à la deuxième prise. Il y a presque toujours, au début de la perfusion, un temps d'amorçage de la sécrétion urinaire. Mais la sécrétion une fois installée se maintient à la même vitesse. Il ne faut donc jamais s'en tenir à l'urine

sécrétée lors de la première perfusion. Ces différences de rendement au cours d'une même expérience compliquent beaucoup la comparaison des résultats.

Perfusion des deux reins chez le même animal.

Voici une expérience caractéristique :

	Debit	*Rendement*
Rein droit	23,4	7,8
Rein gauche	24,6	7,9

Dans cette expérience, débit et rendement ont été identiques avec les reins droit et gauche.

Sang modifié.

a) *Perfusion avec du sang dilué.* — Le liquide perfusant est du sang dilué fortement avec du sérum physiologique (5, 6, 8 fois). Le débit est, en général, considérable : en 1 heure, on note des chiffres de 57 centimètres cubes, de 40 centimètres cubes, de 30 centimètres cubes. Les rendements sont trop élevés : le rein manifeste une certaine ébauche de sécrétion, mais il agit aussi à la façon d'un simple filtre. Cette technique n'est donc pas à retenir.

b) *Perfusion avec du sang additionné à la fois d'urée, de NaCl, de glucose* (3/1.000). — En comparant les résultats des perfusions avec du sang normal, puis avec du sang additionné d'urée, de NaCl et de glucose (à 3 o/oo), enfin à nouveau avec du sang normal, on a les chiffres suivants :

	Debit	*Rendement*
Sang normal.	21	10,2
Même sang avec urée, glucose, NaCl (3 o/oo). . .	30,6	46
Sang normal.	25,2	28

L'adjonction de ces corps a produit une augmentation immédiate et considérable du débit et du rendement. Le retour au sang normal dans une troisième perfusion réduit ces chiffres et les rapproche des premiers ; mais il reste probablement encore dans le rein un peu des substances ajoutées à la deuxième expérience : d'où l'élévation des troisièmes chiffres par rapport aux premiers.

c) *Perfusion avec du sang uréifié* (4 gr. 20 o/oo) sont ajoutés au sang).

Le débit et le rendement sont, en général, plus élevés qu'avec le sang pur, une troisième perfusion donnant avec le sang normal un débit et un rendement identiques à ceux de la première.

d) *Perfusion avec du sang glucosé* (2,6 et 19 grammes de glucose o/oo).

Débit et rendement sont très élevés, surtout avec addition de fortes doses de glucose :

	Débit	Rendement
Sang pur	1,86	0,93
Sang + 2 grammes de glucose. . .	4,26	3,9
Sang pur	5,28	5,55
Sang + 6 grammes de glucose. . .	14,8	22,4
Sang pur	7,2	4,5
Sang + 19 grammes de glucose . .	9,8	33,3

B. — *SÉCRÉTION D'URÉE, DE CHLORURE DE SODIUM, DE GLUCOSE : POUVOIR DE CONCENTRATION DU REIN*

1° Urée

L'urée est une substance sans seuil, dont il est intéressant de comparer, dans le sang et l'urine, la concentration, le débit et le rendement.

a) *Avec du sang pur*, il existe une *élévation très marquée de la concentration de l'urée dans l'urine*. Voici quelques chiffres indiquant les pourcentages d'urée dans le sang et l'urine, rapportés à 1.000 :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
0,20	1,09	0,28	1,44	0,42	0,89
0,27	2,14	0,25	1,84	0,22	0,47
0,29	0,51	0,24	2,53	0,32	1,22

Le débit et le rendement sont variables et n'offrent pas autant d'intérêt.

L'urée subit une concentration très nette, qui est caractéristique de l'activité sécrétoire du rein.

Au cours d'une même expérience chez le même animal, mais avec des perfusions successives, la concentration est toujours moins forte dans la deuxième perfusion que dans la première : mais elle reste supérieure à celle du sang, le rein concentrant *toujours* l'urée.

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
0,27	2,14	0,28	1,44	0,22	0,47
—	0,84	—	0,46	—	0,27
0,27	0,51	0,25	1,84	0,32	1,22
—	0,44	—	0,36	—	0,65

La valeur de cette concentration, calculée pour la deuxième perfusion, est respectivement de 61 o/o, 64 o/o, 44 o/o, 22 o/o, 103 o/o et 21 o/o. Elle est donc assez différente d'un sujet à l'autre. Mais *la concentration existe dans tous les cas.*

Le débit et le rendement varient d'un animal à l'autre et cette variation ne se fait pas toujours dans le même sens.

b) *Avec du sang uréifié* (addition de 4 gr. 50 d'urée pour 1.000 de

sang), nous avons obtenu, dans 16 expériences, une concentration en urée très marquée dans l'urine. Les différences entre les première et deuxième perfusions sont, ici, beaucoup moins sensibles, en raison de l'élévation du taux de l'urée (qui évite peut-être la cause d'erreur tenant à l'existence d'urine ancienne dans le rein au cours de la première perfusion). Par là même, les chiffres de concentration uréique sont très remarquablement expressifs.

	Sang	Urine		Sang	Urine
1re perf. . . .	4,72	6,43	1re perf. . . .	4,40	6,76
2e » . . .	4,72	6,32	2e » . . .	4,40	6,31
1re » . . .	4,40	6,18	1re » . . .	5,09	7,20
2e » . . .	4,40	6,38	2e » . . .	5,09	6,76
1re » . . .	4,10	6,35	1re » . . .	4,98	6,38
2e » . . .	4,10	5,19	2e » . . .	4,85	6,80
1re » . . .	4,59	8,57	1re » . . .	4,79	4,92
2e » . . .	4,59	7,85	1re » . . .	3,64	6,24
1re » . . .	4,80	7,92	1re » . . .	3,21	6,76
2e » . . .	4,80	6,60	1re » . . .	4,06	4,66
3e » . . .	4,80	5,96	1re » . . .	4,60	7,40

Le fait capital à retenir est que, dans toutes nos expériences, l'urée se concentre du sang dans l'urine.

2° Chlorures

Les chlorures sont des substances à seuil, dont le régime de sécrétion est, par conséquent, différent de celui de l'urée.

a) ***Avec du sang pur,*** et chez des animaux différents, la concentration subit des variations de sens variable.

Dans certains cas, les chlorures sont à un taux *moins élevé* dans l'urine que dans le sang :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
6,20	4,28	6,05	5,75	5,84	5,44
6,16	5,20	6,20	6	5,69	5,40
5,95	5,75	6,34	5,40	6,48	5,80

Au cours d'une même expérience, la *concentration* est un peu moindre lors de la deuxième prise que lors de la première. Mais elle reste inférieure à celle du sang au moment de la deuxième prise.

Dans d'autres cas, la concentration en chlorures est *plus grande* dans l'urine que dans le sang :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
5,95	6,15	6	6,25	6,47	6,77
6,10	6,40	6,12	6,20	5,06	5,20
5,80	6	5,12	5,67	5,74	5,94

Les débits oscillent entre 0,007 et 0,131.

Le rendement varie, avec des chiffres extrêmes, de 2 et 16,4.

Débit	Rendement	Débit	Rendement	Débit	Rendement
0,030	3,10	0,032	5,7	0,036	10
0,031	2,60	0,030	4,7	0,066	7,9
0,051	5	0,122	6,8	0,131	15,7
0,020	2,7	0,020	1,8	0,090	16,4
0,007	2	0,108	8,7		

On peut donc admettre que *les urines éliminent les chlorures à un taux de concentration tantôt supérieur et tantôt inférieur à celui du sang*, conformément à ce qui peut se produire dans la sécrétion normale.

Le débit a été presque constamment plus élevé dans la deuxième perfusion que dans la première, ainsi que le rendement :

b) **Avec le sang modifié,** on obtient des résultats de même sens ;

1° Avec le *sang uréifié* notamment, on a des rendements élevés, avec abaissement de concentration dans l'urine ;

2° Avec le *sang hyperchloruré*, on constate *toujours* une déconcentration des chlorures dans l'urine, une augmentation du débit et un rendement assez élevé.

Concentration			
Sang	Urine	Débit	Rendement
8,04	7,24	0,03	9,7
6,34	5,40	0,108	8,7
9,40	8,78	0,108	18,8
6,78	5,53	0,108	4,1

Dans deux expériences nous avons perfusé d'abord avec du sang hyperchloruré, puis avec du sang moins chloruré. On constate toujours une déconcentration des chlorures dans l'urine, mais le rendement et le débit baissent immédiatement avec le sang moins chargé en NaCl.

3° Avec le *sang hyperglucosé* (9/1.000), on observe encore une déconcentration des chlorures dans l'urine, avec augmentation du débit et du rendement.

	Concentration			
	Sang	Urine	Débit	Rendement
1re perf.	5,40	4,08	0,154	10,4
2e »	5,40	3,88	0,193	23,6

On peut donc conclure que le rein déconcentre, le plus généralement, les chlorures, du sang à l'urine ; le phénomène étant de même sens et renforcé, avec élévation du débit et du rendement, après addition au sang d'urée et de glucose.

3° Glucose

L'étude des perfusions de glucose se heurte à des difficultés spéciales tenant à la glycolyse qui se produit pendant la durée de l'expérience, et dont on doit tenir compte.

a) *Avec le sang pur*, chez des animaux différents, la *concentration du glucose dans l'urine a été, le plus souvent, moins forte que dans le sang* (19 fois sur 26 chiens). Nous avons dosé le taux du sucre sanguin au début et à la fin de la perfusion et avons pris le chiffre moyen pour tâcher de rectifier l'erreur provenant de la glycolyse.

La déconcentration dans l'urine est souvent très marquée et a varié de 3,3 à 56 o/o.

Dans trois cas, la *concentration* a été *identique dans le sang et l'urine*.

Dans quatre cas, la *concentration* fut trouvée *un peu plus forte dans l'urine que dans le sang*, ce qui tient peut-être à des erreurs d'analyse ou à la glycolyse.

Le débit varie d'un animal à l'autre, ainsi que le rendement.

b) Avec le *sang modifié* on a des résultats de même sens.

1° Avec le *sang uréifié*, à 4,5 o/oo, il y a déconcentration constante du glucose du sang dans l'urine ;

2° Avec du *sang hyperglucosé* (addition de 2, 3, 4, 6 et 19 grammes de glucose par litre), la concentration a été, sept fois, moins élevée dans l'urine que dans le sang : elle a été, cinq fois, plus élevée dans le sang et deux fois à égalité.

Si, à des taux moyens d'hyperglycémie voisinant ceux qu'on retrouve chez l'homme diabétique, le rein concentre parfois le sucre dans l'urine, avec de très fortes hyperglycémies, au contraire il semble le déconcentrer toujours. Le débit était notablement augmenté (jusqu'à 0,34 et 0,89). Le rendement aussi atteignait 13, 15, 23 et 29.

TRAVAIL SIMULTANÉ DES DEUX REINS VIS-A-VIS DES ÉLÉMENTS SÉCRÉTÉS
(EAU, URÉE, CHLORURE, GLUCOSE)

Chez un chien nous avons dosé simultanément les éléments sécrétés par chacun des deux reins au cours d'une même perfusion.

	Eau		*Urée*				*Chlorures*				*Glucose*			
			Concent.				*Concent.*				*Concent.*			
	Débit	*Rend.*	*Sang*	*Urine*	*Débit*	*Rend.*	*Sang*	*Urine*	*Débit*	*Rend.*	*Sang*	*Urine*	*Débit*	*Rend.*
Rein droit	23,4	7,8	5,17	5,22	0,120	7,8	6,13	6,83	0,156	8,1	1,09	0,85	0,019	6
Rein gauche.	24,6	7,9	5,17	5,39	0,132	8,2	6,13	6,28	0,150	8,1	1,09	0,72	0,017	5,2

Les différences entre les deux reins sont peu marquées. Dans cette

double expérience, l'urée a été concentrée, les chlorures ont été concentrés, le glucose a été déconcentré.

Cette expérience unique ne nous permet pas de déposer de conclusions concernant l'identité de travail des deux reins.

CONCLUSIONS

La perfusion rénale, par la technique que nous indiquons, est une méthode intéressante, surtout en ce qu'elle permet la comparaison constante des débits et des concentrations sanguines et urinaires. Mais cette méthode est délicate et comporte de nombreuses causes d'erreur. Elle ne conserve l'intégrité des cellules rénales (1) qu'avec perfusion de sang pur ; toute urine albumineuse ou hématique doit être rejetée. De grandes différences s'observent, non seulement d'un animal à l'autre, mais d'une perfusion à la suivante chez le même animal, suivant la fatigue sécrétoire du rein, avant même l'altération du rein décelée par l'apparition d'albumine, de sang et par l'examen histologique.

Néanmoins, certains faits, très nets et importants, se retrouvent constamment :

1° Il y a dans le rein perfusé une véritable *sécrétion* d'une urine claire, non hématique, non albumineuse ;

2° Nous avons mis en évidence, de façon constante, le travail de sécrétion du rein perfusé, par la *concentration de l'urée*, le taux de l'urée dans l'urine étant toujours supérieur au taux de l'urée dans le sang ;

3° Le *chlorure de sodium*, au contraire, subit une *déconcentration* ou une *concentration* ;

4° Le *glucose* subit dans le rein une *déconcentration habituelle*, lorsque le taux dans le sang est moyen, voisin de la glycémie normale : le rein semble au contraire le *concentrer* et l'éliminer par l'urine à un taux supérieur à celui du sang en cas d'hyperglycémie moyenne ; enfin en cas d'hyperglycémies expérimentales très fortes, le rein semble déconcentrer le glucose ;

5° Ces expériences de perfusion, même en variant dans de très larges limites le taux de concentration sanguine, aboutissent à des résultats comparables à ceux que l'on note dans la sécrétion physiologique du rein chez l'animal et chez l'homme.

6° Malgré ses défectuosités, cette technique délicate donne donc des résultats intéressants : elle permet notamment de faire varier la vitesse, le débit, le taux de concentration du sang et de noter, constamment, les modifications correspondantes de l'urine sécrétée ;

(1) Les examens histologiques des reins perfusés ont été toujours pratiqués.

7° Cette technique a permis à Carnot et Rathery de démontrer l'existence de nerfs fréno-sécréteurs au niveau du rein (Voir Nerfs du rein) ;

8° Elle a rendu possible l'étude de l'action de certains éléments humoraux (hormones) et d'un certain nombre de diurétiques.

Carnot, Rathery et Gerard (1) ont étudié l'action de l'allylthéobromine (2), ils ont pu montrer que le médicament agissait par voie nerveuse et par action directe sur le rein.

a) Par voie nerveuse : l'introduction d'allylthéobromine dans la circulation générale (injection intramusculaire au lapin perfusé) provoque une diminution de la vitesse du sang, due à une vaso-constriction des vaisseaux rénaux ; cependant il y a augmentation du débit urinaire et du rendement ;

b) Par action directe sur le rein : l'addition du médicament au liquide de perfusion (0 gr. 20 par 4 litres), détermine une augmentation du débit sanguin et urinaire.

Le débit sanguin passe de 22 à 63.

Le débit urinaire de 0,12 à 0,62.

Le débit de NaCl et le débit uréique augmentent également.

Perfusion du rein par la technique de L. Brull (3).

Cette technique très ingénieuse utilise, comme Starling, le « Heart-Lung-Kidney », mais elle en diffère essentiellement en ce que le sang qui perfuse le rein reste coagulable et provient d'un chien vivant qui sert de donneur.

Le sang qui perfuse le rein est donc toujours du sang neuf.

L. Brull met une paire de reins au cou : il utilise un second « heart lung » comme réservoir de sang.

L. Brull prétend qu'on peut maintenir encore en activité des reins pendant près d'une heure à plusieurs reprises, sans transfusion de sang. Il reconnaît du reste que les urines contiennent des traces d'albumine (jusqu'à 1 gramme 0/0), surtout dans les premiers échantillons et que parfois il y avait des traces de sang ; le rein n'était donc pas absolument normal.

La diurèse est de l'ordre de 3 à 10 centimètres cubes par heure pour deux reins elle est donc très faible. La teneur en Cl des urines reste relativement basse et tend généralement à tomber au-dessous de la teneur du plasma. Il en est de même pour les phosphates. Par contre, les reins arrivent à concentrer dix à quinze fois l'azote non protéique du plasma.

(1) *Soc. biol.*, 23 juillet 1921.

(2) *Soc. biol.*, 1921.

(3) *Soc. biol. belge*, 29 février 1936, t. CXXI, pp. 1350 et 1351 ; *Arch. Int. Phys.*, 1936, vol. XLIV, fasc. 1.

CRITIQUE GÉNÉRALE DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA PERFUSION

La méthode des circulations artificielles au niveau du rein est basée sur la persistance de l'activité rénale sur le rein extirpé au dehors de l'organisme.

Sollmann admet qu'après 48 heures d'isolement l'organe opère encore la synthèse de l'acide hippurique et que la sensibilité des vaisseaux du rein vis-à-vis de l'adrénaline persiste pendant plus de 48 heures.

Heger, Mosso démontrent que le rein extirpé et irrigué reste sensible aux excitations électriques pendant plus de 24 heures. Demoor et Hendrix estiment qu'il est le siège pendant plusieurs heures de réactions osmotiques normales.

A notre avis toutes ces constatations précédentes ne démontrent pas nécessairement que l'organe a conservé un fonctionnement sécrétoire normal. Nous estimons préférable de ne pas sortir le rein de l'organisme et de perfuser ainsi *in vivo*.

Les examens histologiques de reins ainsi perfusés montrent des figures histologiques normales à la condition que la perfusion soit faite dans des conditions de température et de pression convenables.

Le rein doit être perfusé par du *sang pur*, le sang dilué et à plus forte raison les solutions salées iso, hyper et hypotoniques lèsent le rein et doivent être absolument rejetées de toute technique de perfusion.

Le sang défibriné ne paraît pas dénué de tout inconvénient.

Qu'on utilise la technique de Starling ou celle de Carnot et Rathery, ou celle de Brull, le liquide obtenu, tout en étant bien un liquide de sécrétion, ne paraît pas correspondre absolument à une sécrétion normale.

Circulation rénale et volume de sécrétion rénale. — Avec la technique de Starling, la sécrétion est trop abondante, avec celle de Carnot et Rathery elle semble trop faible, avec celle de Brull qui devrait donner la diurèse la plus approchante de la réalité, elle est encore plus faible qu'avec la technique de Carnot et Rathery.

Si on admet les chiffres de Barcroft et Brodie, Burton, on peut estimer que le rein est irrigué par près de deux fois son poids de sang par minute, or, avec la technique de Carnot et Rathery la circulation est infiniment plus restreinte, par contre, elle paraît trop intense avec celle de Starling. Cette question de vitesse de circulation est du reste assez complexe car une certaine stagnation de sang dans le rein peut modifier les phénomènes de sécrétion dans des sens assez différents.

Dans les expériences de Snapper, les débits varient entre 50 et 150 centimètres cubes, dans celle de Justin Besançon, le débit est en moyenne de 125 centimètres cubes à la minute.

Les expériences de L. Brull semblent se rapprocher plus de la réalité puisque c'est un chien qui est l'agent perfusant.

Tension artérielle. — La nécessité d'une élévation de la tension dans la technique de Carnot et Rathery s'explique par le manque d'action mécanique du glomérule (pompe aspirante et foulante) qui est conservée dans celle de Starling.

Ces critiques, une fois posées, il est intéressant de constater que les deux techniques précédentes arrivent à des résultats identiques en ce qui concerne l'urée.

Pour le NaCl et le glucose, les résultats obtenus par Carnot et Rathery paraissent se rapprocher plus de l'état physiologique.

Starling a pu avec sa technique émettre une série de constatations fort intéressantes concernant le mécanisme général physiologique de la sécrétion rénale, mais on ne saurait être trop prudent dans l'assimilation d'un rein perfusé à un rein normal en ce qui concerne ces questions très complexes relatives au mode et au lieu de sécrétion des différentes substances par le rein.

Carnot et Rathery ont de leur côté pu aborder d'une façon nouvelle la question de l'action du système nerveux sur la sécrétion rénale ; ils ont également cherché par cette méthode à analyser le mode d'action de certains diurétiques.

Reste la question des hormones agissant sur la cellule rénale et aussi sur les seuils. Starling fait à ce sujet des hypothèses fort curieuses ; il explique l'absence de concentration du NaCl et la polyurie par cette absence d'hormone, le sang perfusant n'ayant pas circulé à travers l'organisme ; L. Brull et Compère se rallient à cette opinion ; les expériences de Carnot et Rathery obtenant une concentration du NaCl ne seraient pas en faveur de cette hypothèse.

Henri Frédéricq et L. Melon (1), perfusent le rein avec du liquide de Locke pur ou additionné de *d*-alanine ou de *l*-leucine ; ils constatent dans le liquide perfusé un certain degré d'acidité et la présence de quantités appréciables d'azote titrable au formol supérieures à celles reçues par l'organe. On ne constate en utilisant le liquide de Locke pur aucune de ces deux modifications.

H. Bénard et Justin Besançon ont perfectionné la technique de Carnot et Rathery (*Thèse* Justin Besançon, 1929) ; tout en empruntant à la technique précédente une grande partie de ses éléments, ils ont amélioré notamment le dispositif d'oxygénation et utilisé la seringue de Jubé. Nul doute qu'en utilisant des appareils nouveaux tels que l'appareil d'oxygénation de Bayliss, Fee et Ogden et la pompe électrique de Schuster, les résultats soient encore plus satisfaisants.

La technique de Brull est tout particulièrement ingénieuse et intéressante.

Si Suner perfuse le rein *in situ*, Polonowski, Bizard et Boulanger utilisent une sorte de perfusion sur l'animal et signalent des faits intéressants touchant le métabolisme de l'ammoniaque.

(1) *Soc. belge Biol.*, 28 juillet 1923.

PHYSIOLOGIE DES DIURÉTIQUES

L'étude du mode d'action des diurétiques a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux, particulièrement dans ces dernières années.

Nous avons vu que le mécanisme de la sécrétion rénale se heurte encore à bien des obscurités et que les théories proposées sont très dissemblables.

Cette confusion qui existe touchant le mécanisme de la sécrétion normale explique toute la difficulté du problème à résoudre quand il s'agit d'étudier le mode d'action des diurétiques.

MODES D'ACTION

Dans le problème de la diurèse, il n'y a pas à envisager exclusivement la quantité d'urine sécrétée, mais il faut également tenir compte du taux des éléments contenus dans l'urine. Si la quantité d'eau excrétée est dans un certaine mesure fonction de la quantité de sels éliminés (volume obligatoire résultant de la concentration maxima), il existe cependant une certaine indépendance entre l'eau d'une part et les autres constituants de l'urine ; il en est de même pour ces derniers, un des éléments pouvant être excrété à l'état prépondérant.

Quelle que soit la théorie admise, on peut concevoir *a priori* que les diurétiques peuvent agir sur la sécrétion rénale.

1° En modifiant la composition du liquide d'apport ;
2° En intervenant sur le facteur circulatoire ;
3° En agissant directement sur les tubules sécréteurs et le glomérule.

1° ***En modifiant la composition du liquide d'apport.*** — Le rein ne faisant qu'emprunter au sang les éléments qu'il sécrète (en dehors de l'ammoniaque et de l'acide hippurique), il est aisé de comprendre que toute exagération dans l'apport à l'organisme de l'un quelconque de ces éléments puisse aboutir à une augmentation de son excrétion. Il est inexact cependant de croire qu'il suffit d'augmenter l'apport d'une substance pour exagérer son débit urinaire.

La substance ingérée peut être éliminée par d'autres voies que le rein, elle peut être mal absorbée et excrétée par les fèces, elle peut être enfin retenue dans les tissus. A supposer même qu'elle arrive au rein,

ce dernier n'étant pas un simple filtre mais une véritable glande, peut ne pas répondre à l'excès d'apport.

Nous envisagerons surtout dans ce premier groupe de diurétiques, ceux qui déterminent une augmentation de l'hydrémie.

Il existe des diurèses sans hydrémie et des hydrémies sans diurèse, il n'y a donc pas nécessairement parallélisme entre les deux phénomènes.

Hydrémie. — Nous savons que l'eau existe dans le sang combinée aux colloïdes (1).

Il existe donc une tension osmotique des protéines du plasma ; celle-ci serait d'après Starling d'environ 30 millimètres de Hg (2).

Si le sang est rendu très hydrémique, la tension des colloïdes du sang étant très basse, l'excrétion urinaire se produirait d'une façon beaucoup plus aisée. L'eau est véritablement sécrétée par le rein ; elle possède très probablement un seuil (Ambard) et le seuil peut être représenté par la façon dont elle est liée aux protéines du plasma (Ellinger, Ambard, Cushny).

Tschukitschewa fait jouer un rôle à l'imbibition du tissu rénal.

On peut imaginer l'augmentation de la diurèse par une dilution sanguine d'une part et par un abaissement de la pression osmotique des protéines d'autre part. Mais cette dernière jouit d'une véritable indépendance vis-à-vis de la première (Starling) ; nous ne pouvons entrer dans des détails à ce sujet mais nous signalerons que Govaerts dans les œdèmes brightiques a pu en plus de la dilution sanguine constater un abaissement de la pression « *par gramme de protéines* » pouvant atteindre près de la moitié de la pression normale. On peut imaginer qu'un agent diurétique puisse intervenir en déterminant des changements de nature physico-chimique des colloïdes du plasma.

En réalité nous avons vu, en étudiant la sécrétion de l'eau, que l'hydrémie ne parvenait pas à expliquer la production de la diurèse et que le mécanisme de la sécrétion aqueuse était très complexe.

Si l'hydrémie intervient parfois dans la diurèse pour la stimuler, il n'en est pas toujours ainsi. Il ne suffit pas de boire de l'eau pour uriner. A côté de l'hydrémie proprement dite, il faut faire une part plus importante à l'état d'imbibition cellulaire : colloïdes du sang et des tissus (Pick et Molitor) ; certains agents diurétiques intervenant très puissamment.

On peut envisager dans la pratique deux modes d'hydrémie aboutissant à la polyurie :

(1) Nous ne reviendrons pas à nouveau ici sur les travaux de Gamble, Peters, Darrow et Yannet-Bourdillon touchant la répartition de l'eau dans l'organisme (voir page 802).

(2) La cellule rénale n'extrait peut-être pas l'eau et les différentes substances du sang lui-même. Si on admet la théorie sécrétoire tubulaire ; il y a déjà eu un passage du sang des capillaires dans les espaces intertubulaires ; or la pression osmotique des protéines est inférieure dans la lymphe à celle qu'elle présente dans le sang.

1° L'eau *ingérée* (moins constamment *injectée*, sous forme de solutions sous-cutanées ou intraveineuses) à l'état de solutions salées isotoniques est éliminée par les urines en 6 à 7 heures.

L'eau contenant du CO^2 est plus vite résorbée et consécutivement plus rapidement éliminée.

Moraczewski (1) admet qu'une nourriture riche en graisse et en sucre détermine une rétention de l'eau dans l'organisme normal. Cette rétention est suivie d'une élimination pendant les 24 heures suivant l'ingestion, de l'eau et des sels retenus. Il y aurait formation d'acides gras déterminant un gonflement des colloïdes. Au contraire, les albumines fournissent des sulfates qui dégonflent les colloïdes provoquant une diurèse plus abondante. Les citrates produisent un effet analogue aux graisses et aux sucres ; les rhodanates agissent comme les albumines.

2° Dans certaines circonstances pathologiques, on peut obtenir cette polyurie par un mécanisme différent ; ce n'est plus de l'eau ingérée qui la provoque, mais l'eau même qui existe en surabondance dans les tissus (*œdème*) ; le plasma de la lymphe pénètre dans le sang, mais comme il renferme trois fois moins d'albumine que le plasma sanguin, l'hydrémie se produit. On peut également obtenir le même effet par une *saignée abondante* (Lemierre et Bernard (2)).

Une *hypersécrétion intestinale* non suivie d'élimination anale aboutit au même résultat par résorption de l'eau allant de l'intestin dans le sang.

Le mécanisme de la rétention tissulaire d'eau et son influence sur la diurèse ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Widal et ses élèves, Achard ont montré le rôle de NaCl. L. Mayer, Magnus Lévy, L. Blum font jouer un rôle non pas à NaCl mais à $\dot{N}a$. L'ion Na réglerait les phénomènes d'hydratation. Si on remplace dans les tissus l'ion Na par Ca ou K, qui déplacent l'ion Na, on voit se produire une élimination d'eau. L. Blum a décrit ces diurétiques, les sels de Ca et de K, sous le nom de *diurétiques interstitiels*. Les sels de strontium agissent d'une façon moins énergique que les sels de Ca et de K ; le strontium exerçant une action antagoniste tantôt sur le K, tantôt sur le Na.

Il faut, écrit L. Blum, « dans ces actions antagonistes considérer deux modes d'actions ; les actions de groupes et les actions individuelles. Les actions de groupes s'exercent valence contre valence (antagonisme des cations mono et bivalents des expériences de Lœb sur le développement des œufs de *Fundulus*), les actions individuelles s'exercent métal contre métal (antagonisme du K et Na des expériences d'Overton sur l'activité musculaire, antagonisme du Ca et magnésium, etc...) le strontium agit surtout par sa valence exerçant une action non spécifique sur les ions monovalents, le Ca agissant lui, avant tout, d'une façon spécifique, c'est-à-dire sur le Na, d'où la supériorité du Ca comme agent diurétique ».

(1) *J. Path. gén.*, 1925, p. 12 ; *Soc. pol. biol.*, 23 juin 1924.
(2) *Presse méd.*, 5 juin 1926 ; *Th. Bernard*, 1925.

2° ***En intervenant sur le facteur circulatoire.*** — Il faut que la pression du sang soit supérieure à la pression osmotique des protéines (30 millimètres de Hg, Starling).

Les éliminations rénales cessent de s'effectuer quand la tension artérielle descend au-dessous de 40 millimètres ; par contre, cette sécrétion augmente à peu près proportionnellement à l'augmentation de la tension artérielle dans les limites physiologiques (Goll, 1854).

Par contre, si le sang est rendu artificiellement très hydrémique, la tension osmotique des protéines étant très basse, on peut obtenir une excrétion urinaire avec une tension artérielle minime (Gottlieb et Magnus) (1).

La diminution de la tension veineuse au niveau du rein favorise la diurèse ; c'est ainsi que la saignée interviendrait, pour une part tout au moins (E. Bernard) (2) ; en augmentant l'énergie cardiaque et en diminuant la stase veineuse, la saignée accélère la vitesse du sang.

A côté de l'élévation de la pression, un autre facteur circulatoire entre en jeu, c'est la *rapidité* de circulation du sang à travers le rein ; il faut que la circulation soit suffisamment rapide et ce point est plus important pour la grandeur de la diurèse que l'état de la tension sanguine.

On comprend dès lors comment peut intervenir l'état des vasomoteurs ; une vaso-constriction réflexe diminuant la circulation périphérique (bain froid), une vaso-dilatation l'exagérant (bain chaud). Mais il s'en faut de beaucoup que l'état des vaso-moteurs soit identique au niveau du rein et dans les autres parties de l'organisme ; souvent la vaso-constriction rénale cède plus rapidement que la vaso-constriction intestinale par exemple ; il en résulte une augmentation rapide et marquée de la diurèse. On connaît le besoin d'uriner qui accompagne le bain froid.

Porak a étudié récemment l'influence du bain sur la diurèse ; pour lui la température périphérique n'a pas une action directe sur la diurèse, ce qu'il importe c'est que la température du bain soit légèrement différente de la température du corps ; le meilleur effet du bain est constaté vers la fin de l'après-midi.

Par suite de la vascularisation très spéciale du rein, plus particulièrement des glomérules, les vaso-constricteurs agissent de façon très énergique sur les artérioles rénales, ils tendent à abaisser la pression glomérulaire malgré l'élévation de la tension générale. Les vaso-dilatateurs abaissent aussi la pression glomérulaire.

On a constaté que certaines substances (comme l'urée ou le sulfate de sodium) provoquent une dilatation élective de l'artère rénale, tout en restant sans effet sur la carotide.

Toute substance produisant une élévation de la tension n'augmente pas la diurèse.

(1) *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1908.
(2) A condition qu'elle soit très abondante.

Certaines substances peuvent avoir une action différente sur la pression artérielle et sur le rein : *asynergie réno-tensionnelle*.

Mlle J. Lévy note l'asynergie réno-tensionnelle produite par le produit J. L. 407.

Bariety et Denyse Kohler citent avec l'ergotamine une élévation de la tension artérielle, tandis que le rein diminue de volume ; cette diminution est rapide, profonde et se corrige vite.

3° ***En agissant sur les glomérules et les tubules sécréteurs.*** — GLOMÉRULES. — Les partisans de la fonction sécrétrice des glomérules admettent que les diurétiques peuvent intervenir sur l'état de la membrane glomérulaire en modifiant sa perméabilité (Mayer et Gottlieb) (1).

Sobieranski et Modrakowski estiment que les sels augmentent le processus de filtration et d'osmose glomérulaire.

Certaines substances peuvent même à la longue bloquer cette perméabilité et arrêter ainsi la diurèse (sel marin).

L'amélioration du travail rénal par certains diurétiques ressort des travaux de J. Bertoliatti, qui ont montré qu'ils abaissent également la constante d'Ambard.

CANALICULES. — Qu'on admette avec Cushny que les tubules aient simplement une fonction de réabsorption élective ou avec d'autres auteurs qu'ils aient une propriété sécrétrice, on doit envisager pour les diurétiques une action tubulaire. On peut imaginer quatre modes d'action :

a) Absence de réabsorption tubulaire.

Cushny pense que la présence dans l'urine de substances difficilement réabsorbées par les tubules, modifiant la pression osmotique intratubulaire, empêche la réabsorption de l'eau et détermine une véritable *diarrhée tubulaire*. C'est ainsi par exemple que le sulfate de soude serait plus diurétique que le NaCl. Cette absence de réabsorption pourrait ressortir d'autre part d'une action directe du médicament sur la cellule tubulaire.

La caféine agirait par ce mécanisme pour Sobieranski et Modrakowski.

b) Excitation élective tubulaire.

Un autre mécanisme intervient provenant de l'action élective du médicament sur le tubule lui-même. On a constaté que certains diurétiques (caféine) avaient une action d'autant plus marquée qu'ils étaient présents en plus grande quantité dans le liquide urinaire (2). Cette action véritablement spécifique et élective que Schrœder admet pour la caféine est encore discutée. Becher (3) estime que la diurèse est avant tout un

(1) *Die Experimentelle Pharmakologie*, 1914.

(2) Chez le chien, chez lequel la diurèse caféinique est peu marquée on ne retrouve que 8 o/o de caféine dans l'urine, chez le lapin qui réagit par une forte diurèse avec faibles doses, on trouve plus de 20 o/o dans l'urine.

(3) *Munch. med. Woch.*, avril 1924 : *Zentralblatt f. inn. med.*, p. 945.

phénomène sécrétoire relevant de l'action de la cellule rénale ; le rôle de l'hydrémie est secondaire.

c) Une *irritation de la cellule l'incitant à l'hyperfonctionnement.*

Une irritation modérée stimule l'activité sécrétoire, tandis qu'une irritation plus intense amène des processus lésionnels.

La cantharide, les sels d'urane, les bichromates à faible dose déterminent une exagération de l'excrétion chlorurée ; à dose plus forte celle-ci diminue.

Botazzi et Onorato, de Bonis (1) ont montré que si on pousse dans l'uretère de l'un des reins une solution de fluorure de sodium à 5 ou 10 o/oo, lorsque la solution injectée est la solution forte et est maintenue longtemps dans les espaces rénaux, le rein intoxiqué réagit par de l'oligurie : le rein intoxiqué sécrète trois à quatre fois moins que l'autre ; mais si l'imprégnation par le fluorure est légère, le rein intoxiqué donne une urine cinq à six fois plus abondante que celle du rein sain.

Sollmann (2) distingue l'action *irritante* sur les cellules de l'action *stimulante*.

Certaines substances agissent en déterminant un ratatinement des cellules rénales ce qui empêcherait théoriquement la résorption d'eau par les tubules ; ce mode d'action est bien théorique.

Un des types de la diurèse provoquée par irritation de la cellule rénale est la *diurèse mercurielle*. Sous l'influence de l'injection de sels mercuriels on noterait une altération de la constante uréo-sécrétoire se manifestant déjà 1 heure après l'injection (L. Blum) ; cette altération de la constante persiste de 3 à 5 jours. On voit se produire cependant une excrétion considérable de NaCl et une fonte des œdèmes. Si la diurèse se produit malgré cette altération de la constante c'est que « des variations du seuil peuvent contre-balancer aisément les effets d'une altération de la constante » (Ambard). C'est également l'opinion de L. Blum.

Cette action particulière du rein lésé vis-à-vis de la diurèse se ferait sentir dans la réponse du rein vis-à-vis des diurétiques. Ceux-ci sur un rein lésé *légèrement* auraient une action remarquablement intense. Lorsque les altérations sont plus accusées, les diurétiques seraient sans effet.

Cet état d'irritation légère rendrait le rein plus sensible à l'action de certains diurétiques ; on comprend ainsi l'association *digitale-mercure*. Schlayer a étudié la réaction du rein lésé expérimentalement vis-à-vis des diurétiques, il oppose les poisons vasculaires (cantharide, arsenic) agissant sur le glomérule et les poisons tubulaires (mercure, urane, bichromate, aloïne) ; tandis que le rein lésé par les poisons tubulaires présente à son premier stade d'altération un état réactionnel très net

(1) *Arch. f. Physiol. d. Engelmann*, 1906.
(2) *A Manual of Pharmacology*, 2e édit., 1924.

vis-à-vis des diurétiques (caféine, diurétiques salins), le rein altéré par la cantharidine ne répondrait pas aux diurétiques : cette distinction ne paraît pas exacte ; tous ces différents toxiques paraissent léser toutes les parties constituantes du rein. Theohari et Giurea ont trouvé avec la cantharide chez le chien la même première période d'excitation par les diurétiques.

d) Un autre mécanisme répondrait à une *action médicamenteuse sur la position des seuils* ; certains médicaments (théobromine) détermineraient un abaissement des seuils ; mais il s'agit là d'une hypothèse qui n'a pu encore être vérifiée, car nous ignorons à peu près complètement ce que c'est que le seuil et quels sont les éléments qui peuvent agir sur lui. Le système nerveux pourrait intervenir sur l'excrétion des substances à seuil et seulement sur celles-ci, en modifiant la position des seuils (Ambard).

Doit-on décrire des diurétiques agissant exclusivement sur le facteur sanguin, sur le facteur circulatoire, sur le facteur rénal proprement dit ? Cette classification aurait le grand mérite d'être très simple et facilement compréhensible.

En l'état actuel de nos connaissances, elle semble difficilement acceptable.

A mesure que nous pénétrons mieux le mécanisme physiologique de la sécrétion urinaire, il apparaît que celui-ci est infiniment complexe.

L'hydrémie par exemple influence la dilatation vasculaire rénale et toute la circulation rénale (Lœwi) ; il est probable que certaines substances excitant la fonction sécrétoire agissent également sur la composition du liquide sanguin en modifiant ses propriétés physico-chimiques.

La pilocarpine, l'atropine ne semblent pas produire au niveau du rein des modifications analogues à celles qu'on retrouve pour les autres glandes de l'organisme. Thompson (1) (1894), Walti (2) ont signalé une augmentation de la diurèse avec la pilocarpine, mais Eichelberg note une action nulle ou à peine marquée, Lœwi (3) (1905), Cow (4) (1921) expliquent l'absence d'action de l'atropine par suite des effets de cette substance sur les autres sécrétions et sur les uretères, qui interviennent pour modifier la sécrétion de l'urine.

Lamy et A. Mayer (5) constatent qu'après injection d'atropine, le travail de sélection du rein continue à se faire. En faisant précéder l'injection intraveineuse massive du glucose d'une injection de pilocarpine on voit qu'à l'inverse du cas habituel la concentration de glucose dans l'urine atteint d'emblée des chiffres très élevés puis va en diminuant, cependant que la concentration des sels s'abaisse légèrement et reste

(1) *Journal of Physiol.*, 1894.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1895.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1903.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1912 ; *J. of Physiol.*, 1914.
(5) *Journ. Physiol. of Path. gén.*, 1905.

très basse. Ils concluent avec Ascher et Michaud qu'on peut modifier spécifiquement le travail positif du rein et le faire porter sur un élément déterminé.

ÉTUDE DU MODE D'ACTION DE QUELQUES AGENTS MÉDICAMENTEUX DIURÉTIQUES

Leur étude est très délicate à faire car un sujet ou un animal normal peut très bien ne pas répondre par une exagération de la sécrétion urinaire, à l'emploi d'une drogue alors que mis dans un état pathologique ou anormal (rétention d'eau, de chlorures, œdème, etc.), il sera très sensible à cette substance qui se montrera douée de propriétés diurétiques remarquables. Un second point mérite également d'être précisé. Beaucoup d'expériences sur les diurétiques ont été faites sur la grenouille ; or le rein de grenouille ne concentre pas. *Comment dès lors concevoir l'action d'une substance sur un rein qui concentre en prenant comme sujet d'étude un rein qui ne peut pas concentrer.*

Tout bon diurétique doit à la fois « augmenter la sécrétion de l'eau et provoquer l'élimination de certains produits toxiques ou non, formés dans l'organisme ou encore de certaines substances banales généralement apportées par l'alimentation et qui, par leur rétention, pourraient gêner le fonctionnement de divers organes ». La qualité d'un diurétique dépendra donc non seulement de la quantité d'urine excrétée, mais de la nature et de l'importance des substances que le rein peut ainsi éliminer de l'organisme.

On a pendant longtemps distingué les diurétiques en *directs* et *indirects* : les premiers stimulant directement l'appareil sécréteur, les seconds améliorant par leur action cardiaque ou tissulaire la circulation et la sécrétion rénales.

En réalité beaucoup de diurétiques agissent par les deux mécanismes (Gremels) et il est souvent délicat de faire la part exacte des deux mécanasimes.

L'action indirecte est du reste elle-même très variée : d'ordre circulatoire et cardiaque, d'ordre vaso-moteur, d'ordre nerveux. Enfin, il faut comprendre dans ce groupe l'action tissulaire : imbibition des tissus et des colloïdes tissulaires et sanguins, teneur en NaCl, etc.

Jean V. Delamare (1), en utilisant des corps tensio-négatifs (alcools supérieurs, octanol, linalol, geraniol, citronellol, rhodinol, oléate de soude, sels biliaires) admet que l'abaissement de la tension superficielle exerce une influence favorable sur la filtration rénale chez les œdémateux ; après une phase de vaso-constriction et d'oligurie, la polyurie s'installe, riche en chlorures, mais non en substances azotées.

Nous n'étudierons pas dans ce chapitre tous les diurétiques ; nous nous contenterons d'exposer les recherches effectuées sur un certain nombre d'entre eux.

(1) *Th. Paris*, 1936.

Groupe des purines.

Nous distinguerons, avec les réserves faites plus haut :

I. — Les diurétiques à action rénale prédominante ou diurétiques directs :

a) Les diurétiques puriques ;
b) Les diurétiques mercuriels.

II. — Les diurétiques à action indirecte :

La digitale et ses succédanés.

III. — Les diurétiques à action mixte :

a) Les sucres ;
b) Les extraits glandulaires ;
c) L'urée ;
d) Les diurétiques interstitiels ;
e) L'atophan ;
f) Les diurétiques aqueux.

I. — Les diurétiques a action rénale prédominante ou diurétiques directs

A. — *Les diurétiques puriques.*

L'action diurétique du café, du thé, de la caféine est connue et employée depuis longtemps (Bouchardat, Koschlako).

Le groupe des diurétiques puriques comprend : la caféine, la théobromine, la théophylline et leurs succédanés : allylthéobromine (théobryl), théobromino-acétate de sodium de Behal (técarine).

```
HN — CO
|    |
CO   C — N — CH3
|    ||       \
|    ||        CH
|    ||       //
CH3N — C — N
```

Diméthyl-3-7-dioxy-2-6-purine
théobromine

```
CH3N — CO
|      |
CO     C — NH
|      ||     \
|      ||      CH
|      ||     //
CH3 — N — C — N
```

Diméthyl-1-3-dioxy-2-6-purine
théophylline

```
CH3N — CO
|      |
CO     C— N.CH3
|      ||     \
|      ||      CH
|      ||     //
CH3 — N — C — N
```

Triméthyl-1.3.7-dioxy-2.6-purine
caféine

Ces trois diurétiques présentent une structure chimique identique caractérisée par un support de trois atomes de carbone sur lequel viennent se juxtaposer deux molécules d'urée, dissymétriquement fixées par leurs atomes d'azote. C'est très probablement à l'une ou peut-être à ces deux molécules d'urée que les diurétiques puriques doivent leur action.

Caractère de la diurèse. — La diurèse, très légère chez le chien (Anten), nulle chez le chat, est plus nette mais inconstante chez le lapin et l'homme normal.

Il faudrait chez le chien utiliser de bien plus grosses doses de caféine que chez le lapin.

On ne constate pas cette action diurétique chez le lapin qui a reçu une nourriture sèche, elle est intense chez l'homme en état de rétention aqueuse (Schlayer) (anasarque) ; elle serait nulle en cas de néphrite « glomérulaire » et très nette en cas de néphrite tubulaire à moins d'altérations des vaisseaux rénaux.

Le sang est nettement concentré (Schröder (1), Lœwi, Fletcher et Henderson).

A. Guis (2), étudiant les variations de la composition du sang, trouve des modifications différentes suivant la voie d'absorption de la théobromine. Prise par voie intraveineuse, elle diminue la teneur du sang en protides et en lipides ; *per os* elle provoque une concentration du sang (augmentation du taux des protides) du Cl du sérum, une diminution de l'hydrémie, avec augmentation de l'aptitude des protides à s'hydrater.

L'urine est de densité diminuée, son point de congélation s'abaisse (Widmer, Dreser, 1904). Cependant l'excrétion globale des substances solides de l'urine est augmentée. L'élimination de NaCl est accusée. Ascher et Michaud (3) montrèrent les premiers que lorsqu'on injecte de la caféine à un animal, bien que la concentration de NaCl dans le sang reste constante, la concentration de l'urine en NaCl augmente. Spiro note cependant une diminution de la concentration sanguine en NaCl au moment de la polyurie (4). Le taux d'élimination varie suivant le mode d'excrétion antérieur ; si le lapin a été mis à un régime déchloruré (maïs) et que son élimination chlorurée a cessé, la prise de théobromine fait réapparaître les chlorures dans l'urine (Grünwald) mais l'excrétion totale par minute est toujours plus basse que dans la diurèse de la caféine chez les animaux en état normal de nutrition (Widmer) (5).

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1887-1888.

(2) *Zeit. f. Biol.*, p. 198.

(3) Les auteurs ne sont pas absolument d'accord ; après la théocine, la théophylline et l'euphylline on noterait une concentration du sang en NaCl, un abaissement consécutif à l'élévation après l'euphylline, une action nulle après la diurétine (salicylate de soude et théobromine) (Veil, Spiro, Bauer).

(4) *Zeitsch. f. Biol.*, 1914.

(5) *Th. pharm.*, 1934.

Si l'animal avait reçu au contraire un régime fortement chloruré, que son élimination de NaCl était intense, l'adjonction de théobromine amène une diminution du taux des chlorures pour cent.

D'une façon générale la *théobromine* augmente le pourcentage des chlorures et le chiffre global de leur élimination. C'est le *type des diurétiques déchlorurants.*

Chez les animaux dont une partie des chlorures du sang avait été remplacée par du bromure, l'excrétion du bromure par la caféine est analogue à celle du chlorure (Frey, 1910-1911) (1).

Le K suit le mode d'excrétion du sodium ; son pourcentage est abaissé mais sa quantité globale est augmentée comme pour le Cl : le Na est éliminé en plus grande quantité que le K ; le phosphate (Bock) suit la même courbe d'élimination que le Na et le Cl mais son élimination globale est moins marquée.

L'urée augmente en proportion absolue et diminue en pourcentage (Schrœder, Anten) (2). L'alcalinité des urines normales du lapin est diminuée par la caféine ; si les lapins étaient au jeûne et que l'urine était acide, sous l'influence de la caféine, la réaction tend à devenir légèrement alcaline. Si la glycosurie existait avant l'ingestion de caféine, le sucre augmente dans l'urine (Lœb) (3). Du reste les médications puriques provoquent souvent de la glycosurie chez le lapin (Jacob, 1855) (4), celle-ci relevant de l'hyperglycémie (Nishi (5), Stenstrom) (6). Chez les oiseaux l'excrétion de la caféine détermine une diurèse marquée, mais l'acide urique est peu modifié, le pourcentage tombe et la quantité absolue éliminée reste à peu près identique (Sharpe).

Katsuyama (7) a noté que les sels peuvent augmenter sans que la diurèse augmente ; Meyer a noté le fait chez les diabétiques polyuriques.

Lamy et A. Mayer (8) en faisant précéder l'injection intraveineuse massive de glucose d'une injection de caféine, voient l'élimination du glucose, du NaCl, et de l'urée suivre d'abord sa marche habituelle mais la concentration des sels ne s'abaisse pas autant que de coutume, et elle se relève très vite. La concentration du glucose dans l'urine, après s'être élevée, baisse très rapidement.

Laufberger (9) insiste sur l'augmentation de la concentration sanguine en créatine, créatinine et en calcium.

Modes d'action. — Von Schröder (1882) admet que la caféine est le type des diurétiques par action spécifique des éléments sécréteurs du

(1) *Zeitsch. f. exp. Path. u. Ther.*, 1910-1911.
(2) *Arch. intern. de Pharmacodynamie*, 1901.
(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1906.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890.
(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1909.
(6) *Biochem. Zeitschrift*, 1913.
(7) *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, 1899-1901.
(8) *J. Phys. et Path. gén.*, 1905.
(9) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923.

rein. Cette opinion a été fortement contestée. Lœwi note que la caféine n'influence en rien la glycosurie phlorizosidique alors qu'elle augmente le volume de l'urine ; il en conclut que la caféine ne saurait agir comme un excitant spécifique du rein.

On peut admettre que la caféine et les dérivés puriques interviennent sur la diurèse par un triple mécanisme.

1° Sur le facteur circulatoire. — a) *Cœur*. — La caféine détermine une excitation du muscle cardiaque avec en général une légère élévation de la pression sanguine suivie d'une courte chute (Philippe et Bradford). Cette action n'entre que peu en jeu pour la production de la diurèse. Elle n'intervient que chez les sujets présentant des phénomènes d'asthénie cardiaque avec mauvaise irrigation du cœur par les coronaires.

b) *Vaso-moteur*. — Il existe *une vaso-dilatation* des vaisseaux rénaux ; cette vaso-dilatation est parfois précédée d'une vaso-constriction (1) temporaire attribuée à la stimulation des centres vaso-constricteurs (Schröder) ; si on empêche par la prise de chloral cette vaso-constriction, la diurèse est plus précoce et plus marquée. Philippe et Bradford, dans des expériences avec l'oncomètre, ont noté les variations de volume du rein à ces deux phases. L'augmentation de volume du rein a été retrouvée par Starling, Meyer et Gottlieb, Lœwi, Fletcher et Henderson ; ces derniers auteurs en entourant le rein de plâtre, constatent une coloration artérielle du sang de la veine rénale ; ils concluent à une dilatation vasculaire ; ce fait, peu compréhensible, n'a pas été retrouvé par Magnus (1907). Ces modifications oncométriques n'ont pas en réalité, comme nous l'avons vu, de valeur indiscutable pour apprécier l'état de la circulation rénale.

La caféine employée seule (Bariéty et Mlle Kohler) produit une baisse parallèle du volume de la rate, du rein et de la pression artérielle. Employée à la même dose (3 centigrammes par kilogramme) après une injection intraveineuse d'ergotamine, elle donne lieu à une chute temporaire de la pression artérielle, à une augmentation durable et progressive du volume du rein, à une augmentation légère et transitoire de la rate. Si l'injection d'ergotamine précède celle de la caféine, les effets de l'ergotamine sont renforcés : petite élévation de la pression artérielle, diminution de volume considérable du rein. Après l'injection de 407 J. L. la caféine produit une chute de la tension, une diminution de volume du rein mais une augmentation de la rate.

Okkels, Ebbecke et Jaeger notent une dilatation considérable des artères rénales.

(1) Non admise par Sollmann, la vaso-constriction signalée par Schröder tenait à l'injection de morphine précédant celle de caféine.

Asher et Michaud trouvèrent que la diurèse par la théophylline cessait si on retirait une certaine quantité de sang artériel, mais la quantité retirée était beaucoup trop forte pour qu'on puisse donner à cette expérience une valeur quelconque.

Richards et Plant (1) notèrent qu'au cours de la perfusion du rein maintenu vivant, la caféine peut déterminer la diurèse sans qu'on puisse noter aucun changement dans le flot sanguin à travers le rein. Ces expériences contredisent celles de Munk (1887).

Cependant Richards et Schmidt, Verney et Winton constatent une augmentation du flot glomérulaire ; il en est de même d'Ebbecke et Jager.

La théobromine (Gayet) (2) et l'allylthéobromine sont des vaso-dilatateurs puissants. Pour la dernière de ces substances, le fait est contesté.

La section des nerfs rénaux augmenterait l'action diurétique de la caféine pour Schröder ; en réalité cette section n'intervient pas sur l'action de la caféine qui paraît indépendante du système nerveux ; le rein énervé ou transplanté réagit à la caféine.

Il en serait de même pour la théobromine.

Cette action circulatoire semble donc être insuffisante pour expliquer la diurèse caféinique.

2° Sur le facteur rénal. — L'action spécifique de la caféine sur le rein est encore très discutée :

a) La consommation d'O est augmentée pour Barcroft et Straub. Mais dans leurs expériences la diurèse est à peine marquée ; on ne peut donc tirer de ces faits aucune déduction nette.

b) L'action élective sur les tubules s'appuie sur les expériences suivantes :

1° Cullis, en perfusant le *rein de grenouille*, note que la perfusion par l'artère rénale ne donne rien, que seule la perfusion par la veine porte détermine la diurèse ; il en conclut que la caféine agit sur les tubules rénaux et non sur le glomérule : les stimulant à petites doses, les paralysant à fortes doses. Rowntree et Geraghty ont obtenu les mêmes résultats que Cullis et Barcroft, ils notent une augmentation de consommation d'O dans les seules parties perfusées par la veine porte rénale ;

2° Étudiant la coloration vitale des cellules tubulaires, Sobieransky (1895) observe que pendant la diurèse caféinique, l'épithélium des tubules est moins teinté par l'indigotate que celui des animaux normaux non traités ; il en conclut que la caféine paralyse la réabsorption par les cellules tubulaires.

(1) *Journ. of Pharmacology*, 1915.
(2) *Th. Lyon*, 1903.
(3) *Th. Richard Saint-Yves*, 1920.

Ces expériences perdent de leur valeur du fait que la même absence de coloration vitale a été notée chez le chien ; or, celui-ci ne présente pas de diurèse caféinique.

Filhene et Biberfeld trouvèrent qu'*in vitro* la cellule rénale absorbait moins d'eau quand on ajoutait de la caféine, mais Sollmann a montré que la différence était minime.

En général les cellules des tubes contournés se gonfleraient en solution caféinique (William, 1907) ;

3° En recherchant les modifications histologiques des cellules des tubes contournés sous l'influence de la diurèse caféinique, Hjelt observe une modification dans l'arrangement des granules ; Sabrazès et Radenac (1) notent les modifications de structure des tubules après usage d'allylthéobromine. Des doses fortes lèsent l'épithélium tubulaire et le glomérule (théophylline : Pouchet et Chevalier, 1903) ;

4° Artoffani estime que la caféine augmente la synthèse de l'acide hippurique ;

5° En utilisant la perfusion, Carnot, Rathery et Gérard notent pour l'allylthéobromine une action *rénale directe* et une *action nerveuse ;*

6° La théobromine abaisserait le seuil du chlore, et cet abaissement subsisterait même après section des nerfs du rein (polychlorurie avec augmentation de la concentration dans l'urine).

La caféine et ses dérivés agiraient donc sur le facteur rénal pour provoquer la diurèse, d'après les différents auteurs, suivant deux mécanismes :

a) Action tubulaire. — Certains auteurs avec Schrœder admettent une stimulation élective de la cellule tubulaire.

D'autres estiment que la caféine agit en diminuant la réabsorption au niveau des tubules (Sobieranski et Modrakowski) : on s'explique mal alors que les phosphates et l'urée (2) qui ne sont pas normalement réabsorbés au niveau des tubules, suivant la théorie physico-chimique de Cushny, soient augmentés en quantité durant la diurèse caféinique.

D'autres enfin avec Mason (1918) croient que la théophylline abaisse le seuil des chlorures dans les néphrites aiguës humaines et provoquent une chute marquée des chlorures du sang.

Sollmann, Hoffmann, Haskins considèrent que la théophylline n'agit pas sur le mécanisme de rétention des chlorures chez l'homme.

Henrijean (3) estime qu'il ne s'agit pas d'action diurétique active sur la sécrétion rénale. La théocine et les « diurétiques vrais » agissent en modifiant les propriétés de la membrane par laquelle passent les urines à moins que ce ne soit une modification de la paroi des capillaires mêmes.

Verne pense que la caféine agit indirectement sur la diurèse en modi-

(1) *Thèse Paris*, 1922.

(2) Nous avons vu que l'urée pouvait être partiellement réabsorbée.

(3) *Congr. franç. méd. Lyon*, 1911.

fiant la circulation et la pression sanguine ; les modifications de structure de l'épithélium seraient dues à un brusque afflux d'eau.

b) Action élective sur le glomérule. — La caféine agirait en augmentant, non pas tant le calibre des capillaires (Lœwi) qu'en exagérant la perméabilité capsulaire (Cushny).

La caféine serait avant tout un diurétique à action glomérulaire (Sollmann).

Bieter trouve que la caféine et la théophylline n'ont aucune action diurétique chez les animaux aglomérulés.

White conclut d'une série de travaux sur l'action diurétique des composés puriques qu'on ne peut être fixé sur la modalité de la diurèse : les uns, avec Chrometzke et Unger, admettent le type tubulaire, les autres le type glomérulaire.

Hellin et Spiro, 1897 (1), notent que la caféine est inefficace dans les néphrites glomérulaires et totales, mais parfaitement active dans les néphrites tubulaires pures. Schlayer et Hedinger, en 1907, Pearce, Hill et Eisenberg, en 1910, confirment ces faits.

3° Sur le facteur extra-rénal. — Les dérivés puriques agissent enfin (Pick et Molitor) sur le facteur extra-rénal en modifiant l'imbibition des protides des tissus, et par conséquent en mobilisant l'eau et les chlorures (Gremel).

Élimination. — La caféine est immédiatement et complètement absorbée, une petite partie seule est éliminée telle quelle par les urines pendant 2 à 3 jours (Salent et Rieger) ; on en retrouve une quantité plus importante à l'état de di et monométhylxanthine (Albanese, Rondzynski et Gottlieb, Krieger et Schmidt, Bloch).

La théobromine subit les mêmes transformations mais une plus grande partie (32 o/o) échappe à la destruction ; la plus grande quantité est éliminée à l'état d'hétéroxanthine.

Les divers facteurs influant sur la diurèse caféinique. — *a*) La *quantité d'eau* existant dans les tissus influe d'une façon manifeste sur l'action de la caféine au point de vue de la diurèse.

Le régime sec, les grandes hémorragies, les grosses diurèses aqueuses antérieures (Sollmann et Hoffmann), les polyuries diabétiques (en ce qui concerne le volume urinaire) empêchent la diurèse caféinique. Dans l'étude expérimentale chez les animaux, on injecte souvent en même temps que le diurétique de la solution physiologique pour rendre effective l'action diurétique ;

b) L'effet de la caféine chez l'homme normal est peu intense, et beaucoup moins marqué que celui résultant de l'ingestion d'un litre d'eau ;

c) La diurèse caféinique est favorisée par l'emploi des narcotiques, du curare (Cervello et di Monaco) ;

(1) *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, 1897.

d) L'excitation du vague a une influence inhibitrice (Corin) qu'Anten a attribuée à une influence directe sur les cellules sécrétantes ; dans ce cas l'atropine devrait augmenter la diurèse caféinique ; le fait reste à vérifier ;

e) Les injections répétées de caféine ne produisent plus d'effet diurétique (Philippe et Bradford (1887) (1), Le Noir et Camus (1903), Lœwi, Myers). Il peut s'agir soit de faits d'accoutumance, soit d'effets dépressifs, soit d'action sur la membrane glomérulaire (Cushny).

Action comparée des divers dérivés xanthiques. — La caféine est la moins active, cependant le fait n'est pas constant (Christian, 1915).

La théobromine est plus active que la caféine, mais les doses habituelles sont quatre fois plus fortes et elles sont mieux supportées. Cependant elle a une action plus énergique sur le muscle (Pouchet) que la caféine.

La théobromine jouirait d'une action remarquable sur l'élimination des chlorures. Elle est insoluble dans l'eau.

La théophylline à dose égale est de beaucoup la plus diurétique. Elle est particulièrement active en association avec la digitale. Elle est peu soluble dans l'eau.

L'ailylthéobromine (Heymans, Ritz, Radenac) est plus soluble dans l'eau que la théobromine et déterminerait à dose moindre une diurèse égale à celle provoquée par la théobromine. Elle agirait dans des cas où la théobromine est moins active. Il ne semble pas cependant qu'elle doive détrôner la théobromine. Elle relèverait la pression artérielle (Ritz et Saint-Yves), serait un stimulant respiratoire, notamment en ce qui concerne l'amplitude ainsi que la fréquence des mouvements respiratoires ; elle a comme la caféine une action sur le muscle (Pouchet) mais cette action musculaire s'accompagne d'une augmentation de la toxicité (F. Mercier). La *tecarine* (2) est très soluble dans l'eau et a une action plus rapide mais moins prolongée que la théobromine.

Les oxypurines (hypoxanthine, xanthine, acide urique) n'ont pas de pouvoir diurétique ; il en est de même des aminopurines (Charles Kayser et E. Le Breton (3) contrairement à ce que pensent Camus et Gournay.

Ces diurétiques sont à éviter en cas de lésions rénales accusées (Sollmann). Meyer et Gottlieb au contraire estiment qu'ils sont sans danger dans ce cas et ne déterminent jamais d'altérations rénales.

La théobromine pour Chabanier pourrait déterminer « des néphrites fonctionnelles avec élévation de la constante et abaissement de la concentration maxima ». Il ajoute que l'atteinte rénale est peu fréquente, légère, et disparaît rapidement dès qu'on cesse d'administrer la théobromine.

(1) *J. of Physiol.*, 1887.

(2) Théobromine-acétate de sodium (Behal).

(3) *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, 2 avril 1926.

B. — *Les diurétiques mercuriels.*

Le mercure, et plus particulièrement le calomel et les sels mercuriels solubles ont été considérés comme les types des diurétiques irritant le rein à petites doses et l'excitant à fonctionner, le lésant à plus fortes doses (Bouchardat, Jendrassik, Huchard et G. Sée). Cette diurèse a été étudiée récemment par L. Blum, Ambard, Tiffeneau et Boyer.

Le *cyanure de Hg* a été employé également comme diurétique. On a utilisé le *novasurol*, hydroxyde de mercure chlorophénoxyacétate de Na (Gilchrist, Blum et Schwab). Keith signale l'action renforçatrice exercée par le chlorure d'ammonium. La toxicité relative de ce corps rend son emploi limité.

Enfin nous citerons le *salyrgan* : produit d'addition de l'acétate mercurique au salicylamide ortho-acétate de sodium (Berhein-Pal) et l'hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque ou *neptal*.

Modes d'action. — Le calomel agit surtout lorsqu'il existe des œdèmes (hydropisie d'origine cardiaque), mais la diurèse mercurielle se produit, même chez le sujet sain (Bieganskv, Silva, Stintzing, Nonnenbruck, Ambard) ; si elle a passé inaperçue, c'est qu'elle est assez fugace (10 à 12 heures) et s'accompagne souvent de rétention de sel et d'eau avec diminution de l'urine.

L'activité diurétique du neptal qui est souvent fugace chez le chien normal est le plus souvent importante chez le chien anesthésié et sur le rein isolé (F. Kayser), cependant à doses même parfois très faibles, le neptal peut inhiber plus ou moins complètement le fonctionnement rénal.

Le rein et le foie sont les deux viscères où les quantités de mercure aussi bien que la teneur rapportée à 100 grammes d'organe frais sont les plus élevées. Si la teneur totale des reins en mercure est souvent inférieure à celle du foie, la teneur en mercure rapportée à 100 grammes d'organe frais est toujours supérieure dans le rein par rapport au foie (Kayser) (1).

Le mode d'action des mercuriels sur la diurèse apparaît donc complexe.

a) Les uns admettent une action purement rénale par irritation de l'épithélium (Silva, Schur, Schlayer, Rosenhein). Gremel, sur le rein perfusé, constate cette action rénale, mais il n'y a pas de vaso-dilatation rénale comme le font les dérivés puriques et digitaliques.

Le calomel agirait pour les uns sur le *glomérule* en augmentant sa perméabilité, pour les autres sur les *tubes contournés* en les excitant par irritation. C'est à cette dernière hypothèse que nous nous rallions.

L. Blum, Ambard, montrent que si la K uréo-sécrétoire est altérée,

(1) *Thèse Pharmacie*, 1931.

la diurèse se produit cependant grâce à un abaissement du seuil de NaCl.

b) Les autres admettent, avec Jendrassick, une *action extra-rénale* par hydrémie et hyperchlorurémie (Nonnenbruck, Ellinger). Ces corps exercent une influence sur les échanges entre le sang et les tissus par mobilisation de NaCl (Asher) : il y a désensibilisation et déchloruration soit des albumines du sang, soit des albumines des tissus. Bohn admet une rétraction des albumines des tissus, tandis que la théocine produirait une désimbibition de l'albumine sanguine. Heymann, Pick et Molitor se rallient à cette opinion. Winternitz a montré que dans le sang contenant des dérivés mercuriels, la vitesse de sédimentation des hématies est diminuée, sans que leur volume soit changé. Fleckseder fait intervenir dans le mécanisme de l'hydrémie la réabsorption du liquide intestinal ; cette résorption serait au maximum lorsqu'on donne concurremment de l'opium qui empêche l'évacuation anale.

Kayser, d'une étude sur le neptal, conclut que celui-ci possède à la fois une action rénale et une action extra-rénale.

Si l'action extra-rénale paraît probable, nous pensons qu'elle ne saurait être exclusive.

Beaucoup de sels mercuriels agissent également en irritant le parenchyme glandulaire. Cette phase irritative précède la phase lésionnelle. Aussi faut-il être très prudent dans l'administration des diurétiques mercuriels en cas de lésion rénale plus ou moins latente. Les figures histologiques avec de petites doses de sels mercuriels reproduisent celles des reins en polyurie (1).

Caractères de la diurèse. — La diurèse survient 6 à 12 heures après l'injection de calomel ; après les injections de sel soluble (novasurol, cyanure) l'effet est très rapide ; il débute moins d'une heure après l'injection et se termine assez rapidement. Il y aurait même une augmentation de la concentration urinaire en NaCl.

On constate une élimination considérable de NaCl (Muhling, Kuleke, L. Blum, Ellinger, Brunn, Nonnenbruck, Bohn) ; F. Kayser insiste sur l'importance de la concentration du Cl par litre ; par contre, on noterait une diminution de la concentration urinaire en urée, le mercure ayant pour effet d'élever le seuil de l'urée, l'acide urique serait éliminé en plus grande quantité pour Igar-Pavie ; Haig est d'avis opposé ; les sulfates seraient diminués (Hay et Silver). Rathery et Maximin, avec le novasurol et le 410 B, ont observé une augmentation considérable de l'excrétion du chlorure de sodium sans exagération constante de l'*élimination aqueuse* ; il y aurait alors une véritable dissociation entre l'effet sur le NaCl et sur l'eau.

En utilisant la perfusion rénale, on constate chez le lapin une augmentation de la diurèse. Celle-ci serait inhibée par le chloral.

(1) Verne a montré que le neptal provoquait une diminution du chiffre total des lipides rénaux ; les enclaves soudanophiles avaient disparu, mais celles donnant la réaction de Feulgen-Verne étaient très abondantes.

A. Guss constate que le neptal ne produit pas les mêmes variations suivant la voie d'introduction.

Par voie intraveineuse à faible dose on constate une diminution des protides du sérum ainsi qu'une diminution sensible du degré d'aptitude des colloïdes à l'hydratation ; l'eau, le chlore, le Na, ne paraissent pas subir de changements appréciables de concentration. Par voie intramusculaire, il se produit une diminution faible mais régulière de l'hydrémie, une augmentation des protides et surtout des lipides, notamment du cholestérol et une augmentation de l'aptitude à l'hydratation des colloïdes du sérum ; le glucose, l'urée, le Na ne diminuent pas sensiblement ; le phosphore acido-soluble s'élève.

II. — Les diurétiques a action indirecte

Digitale et succédanés (scille, cymarine, ouabaïne).

On admet en général que la digitale et la scille agissent pour provoquer la diurèse par l'intermédiaire du système circulatoire. On s'appuie sur les phénomènes suivants :

Les travaux d'Hartwich, de Kraemer et de Gremels montrent que l'action du strophantus relève à la fois d'une double action indirecte par amélioration de la mécanique cardiaque et d'une double action directe par vaso-dilatation rénale et stimulation de l'épithélium rénal.

Mécanisme. — 1° Chez l'homme bien portant la digitale *augmente à peine le volume de l'urine* alors qu'elle cause une *diurèse maxima* dans l'*hydropisie d'origine cardiaque*, en cas de fibrillation auriculaire notamment. Cependant Lauder-Brunton et Power ont montré que même chez le sujet normal avec fonctionnement cardiaque normal, la digitale pouvait avoir une action diurétique. On discute pour savoir si les hydropisies relevant d'une autre cause qu'un fonctionnement cardiaque insuffisant sont sensibles à l'action de la digitale ;

2° Le rein est *augmenté de volume* sous l'influence de la digitale (oncomètre). Il y aurait dilatation des vaisseaux rénaux (Lœwi et Jonescu) par suite de l'emploi de faibles doses de digitale ; la diurèse se produirait alors. Par contre, si on utilise de trop fortes doses, le volume du rein et des urines chez le lapin diminue, alors que la pression sanguine augmente (Brunton et Power, Marshall). Philippe et Bradford ont, par contre, chez le chien noté, à la suite de l'emploi de grosses doses de digitale, une diminution de volume du rein et une augmentation de la diurèse.

Les différences des résultats s'expliqueraient peut-être par l'état antérieur des animaux en expérience ; on sait que les lapins ne réagissent aux diurétiques que s'ils ont été mis à une nourriture humide ;

3° *L'augmentation d'apport de sang au rein* pourrait être de cause indirecte ; la digitale déterminant une vaso-constriction des artères de l'intestin, détourne le courant sanguin vers le rein (Meyer et Gottlieb).

Ce mode d'action exclusivement cardio-vasculaire de la digitale n'est pas admis par tous les auteurs.

On a mis en avant un mécanisme rénal :

α) La digitale agirait directement sur l'épithélium rénal (Castopanagiotis) ;

β) La digitale peut augmenter la résorption des liquides de l'organisme, modifier l'état du plasma sanguin et le rendre plus aisément filtrable en modifiant l'état de sa tension osmotique.

Caractères de la diurèse digitalique. — Steyrer (1) note une augmentation (en pourcentage et en totalité) du chlore total et une augmentation moins marquée de l'Az total. En réalité l'urine est souvent de composition normale. La scille est considérée comme un diurétique azoturique, sans que le fait puisse être considéré comme actuellement démontré.

III. — Les diurétiques à action mixte

SUCRES, GLUCOSE, LACTOSE, SACCHAROSE

Fleig étudie l'action des solutions sucrées isotoniques et para-isotoniques (2). Il note que le lactose détermine une excrétion immédiate plus élevée d'eau que le glucose, mais si on étudie la période de 12 heures qui suit l'injection, l'élimination aqueuse est identique. Le lactose détermine une sécrétion beaucoup plus rapide et abondante de lactose que le glucose pour le glucose (quinze fois plus) ; l'élimination de matériaux solides autres que le sucre est à peu près la même pour les deux sucres, bien que l'élimination des matériaux d'élaboration vraie (diurèse achlorée non sucrée) est un peu plus importante pour le glucose. Fleig conclut qu'il y a intérêt à se servir comme diurétique de glucose plutôt que de lactose, surtout dans les cas pathologiques où il y a lieu d'éviter le plus possible une surcharge de travail au rein malade ; pour une même élimination de produits de déchet, il passera ainsi par le rein une quantité de sucre beaucoup moins élevée.

Comparant l'action des sérums sucrés avec celle du sérum chloruré (sérum artificiel), il conclut que la diurèse « molécules utiles » par rapport aux diurèses « molécules totales » (travail rénal d'élimination molécules utiles par rapport au travail rénal d'élimination globale) est de

(1) *Hofmeister's Beiträge zur Chem. Phys.*, 1902.
(2) *Soc. biol.*, 1907, 20 juillet, 27 juillet, 19 octobre.

1/3 pour le sérum chloruré et lactosé et de 3/5 pour le sérum glucosé qui serait ainsi le meilleur diurétique.

Richet et Moutard-Martin, Arrou et Jeanbrau, Fleig, Enriquez, Guttmann, Ambard, ont proposé d'utiliser le sérum glucosé hypertonique qui provoque une diurèse intense. Rathery et Boucheron ont montré que chez les azotémiques, l'action diurétique est nulle ; on constate même une diminution des excrétions azotées de l'urine, avec augmentation de l'urée sanguine. On ne devra donc utiliser ces solutions hypertoniques (30 o/o) que lorsque le rein ne présentera pas de fortes altérations (1). Roch (de Genève) aurait obtenu dans ces derniers cas, à condition que les lésions rénales ne soient pas trop intenses, de fortes diurèses sans déterminer d'accident.

Brisker (2) admet que les injections hypertoniques de glucose produisent une excitation fonctionnelle du foie, d'où augmentation de l'excrétion de l'urée urinaire et de l'Az total. Chez les azotémiques dont le rein est fortement touché, l'urée ainsi formée ne pourrait pas s'éliminer.

Lamy, A. Mayer et Rathery (3) ont montré le rôle actif de l'épithélium des tubes contournés dans les processus sécrétoires secondaires à l'injection intraveineuse de solutions sucrées. La diurèse chez le chien est immédiate et se produit dès le début de l'injection.

Le lactose et le saccharose paraissent pour eux plus diurétiques que le glucose dont une partie est utilisée par l'organisme.

Pentoses.

Pour Thomas et Dragoin : l'ingestion de pentoses augmente considérablement l'activité sécrétoire du rein et l'élimination de la plupart des composés azotés urinaires. La perméabilité à la P. S. F. serait augmentée (Thomas et Imes).

EXTRAITS GLANDULAIRES

Extrait pituitaire.

Cet extrait (Schäfer) augmente la sécrétion rénale à la suite de son injection intraveineuse.

Cette diurèse s'accompagne d'une augmentation considérable de volume du rein (vaso-dilatation) et d'une élévation de la pression artérielle.

(1) *Thèse Boucheron*, Paris, 1920.

(2) *Th. Paris*, 1921.

(3) *J. Phys. et Path. génér.*, 1906 ; *Soc. biol.*, 31 mars 1906, avril 1907, juillet 1907.

Pour Richards et Smith, de petites doses de pituitrine peuvent augmenter la circulation glomérulaire, de larges doses la diminuer.

En utilisant la créatinine comme test, Poulsson, Burgess, Harvey et Marshall montrent que la pituitrine chez le mammifère n'indique aucun changement dans la filtration glomérulaire pendant la phase objective. Ces derniers auteurs ont montré que l'extrait hypophysaire était antidiurétique chez l'oiseau et le reptile, mais pas chez l'amphibien et le poisson. Chez l'oiseau, l'action antidiurétique est accompagnée, mais inconstamment, d'une diminution de la filtration glomérulaire ; chez le reptile, la filtration glomérulaire est très diminuée par la pituitrine.

Ces phénomènes cardio-vasculaires ne sont pas indispensables et Schäfer admet que la pituitrine agirait par action directe sur les cellules du rein.

Schäfer note à la suite d'une deuxième injection une diurèse nette sans modification de la pression vasculaire ni de volume du rein.

L'action antidiurétique chez le mammifère et l'oiseau est attribuée à une hyperabsorption de l'eau par le segment grêle de l'anse de Henle.

Chez les mammifères, la rétropituitrine agirait donc surtout en augmentant le pouvoir de réabsorption tubulaire du rein (Poulsson).

L'urée, sous l'influence de la pituitrine, rétrodiffuse dans de plus fortes proportions que normalement.

Fromherz admet l'action diurétique par action directe sur l'épithélium rénal.

Hallion, Houghton et Merrill, Kinz et Stoland, Pal et Cow, Mac Cord, Falta et Schwarz, Bield retrouvent cette polyurie.

Gabriels utilisant les extraits frais postérieurs hypophysaires, obtient par ses méthodes de perfusion une diurèse considérable sans action sur la pression artérielle ; cette action est du reste inconstante. L'auteur notant que l'extrait sec ne donne pas cette action diurétique, admet que cette dernière résulte d'une action vaso-constrictive générale et d'une action excitante directe sur les cellules rénales ; cette dernière action s'altérerait très facilement dans l'extrait.

Cette action diurétique est à opposer à l'action oligurique déterminée au cours de certains diabètes insipides par l'extrait hypophysaire en injection (Farini, Van den Velden, Römer, Lereboullet et Faure-Beaulieu, etc.). Pentinelli et Quercia, Franck, Römer notent expérimentalement de l'oligurie par injection d'extrait du lobe postérieur. Garnier et Schulmann (1), chez le lapin normal, obtiennent à la suite de l'emploi de l'extrait hypophysaire de l'oligurie avec albuminurie (hypophyse de bœuf).

Il ne semble pas que l'opinion d'Ambard soit exacte, l'extrait hypophysaire paraît bien jouir de propriétés très spéciales sur les sécrétions urinaires, en cas de diabète insipide ; l'extrait hypophysaire postérieur

(1) *Soc. Biol.*, 11 juillet 1914.

seul est actif et cette activité peut être mise en évidence par la simple inhalation de l'extrait par le nez (Choay, Rathery, Julien Marie et Maximin).

En utilisant la perfusion, Starling et ses collaborateurs distinguent dans l'action de l'extrait hypophysaire, une action diurétique indirecte (par action sur la pression artérielle) et une action directe diminuant le débit aqueux. L'extrait hypophysaire rendrait le rein insensible à un excès d'eau dans le plasma (Adolph et Trieson).

Ces deux opinions contradictoires faisant de l'extrait hypophysaire pour les uns, un diurétique puissant, pour les autres un antidiurétique, ont soulevé maintes controverses. Il semble bien qu'aujourd'hui l'accord est fait.

L'extrait hypophysaire postérieur est bien un antidiurétique ; il freine la diurèse de l'eau tout en provoquant une hypersécrétion des chlorures (Starling et Verney).

Smith et Cosky, Kolls et Geiling ont montré que la pituitrine détermine de la polyurie chez les animaux narcotisés (du moins par certains narcotiques) et de l'oligurie chez les animaux à l'état de veille.

Quant au rôle du tuber considéré comme exclusif pour Roussy, Camus, Gournay et Le Grand, puis étudié à nouveau par Helen Bourgoin, Trendelenburg et Satos, il peut suppléer l'hypophyse, mais cette suppléance ne se réalise pas instantanément.

La pituitrine est donc bien frénatrice de la diurèse aqueuse et ne doit pas être rangée dans les diurétiques (1).

Extraits thyroïdien, hépatique. Sérum de veine rénale.

Heinsheimer en 1895, Diebella et Illys, Percy, Campanacci, Tilgren, Thévenot, Ebstein, utilisent l'extrait thyroïdien dans le traitement des œdèmes. Pour Schiff et Peiper, il agirait directement sur le rein en abaissant le seuil de NaCl, et il modifierait l'imbibition des tissus.

Pour Verney, la thyroxine oppose ses effets à la pituitrine en ce qui concerne la sécrétion urinaire ; elle augmente l'intensité et diminue la durée de la diurèse par l'eau.

Dans certaines affections rénales comme la néphrose lipoïdique, l'extrait thyroïdien intervient par un mécanisme très particulier sur le métabolisme lipido-protidique.

Nous signalerons l'effet diurétique du sérum de la veine rénale et même pour certains auteurs de l'extrait de rein ; l'extrait hépatique diminuerait le volume de l'urine (H. Roger) tout en augmentant la quantité de l'urée excrétée.

(1) *Paris Médical*, 6 décembre 1924.

ADRÉNALINE, CORTICO-SURRÉNALE

L'*adrénaline* inhibe la diurèse par un mécanisme complexe : vaso-constriction rénale, rôle d'arrêt sur l'excrétion de NaCl (Ascher), etc.

Les rats surrénalectomisés (Silvette et Britton) ont une réaction diurétique plus faible aux solutions aqueuses que les rats normaux. L'administration d'extraits surrénaliens corticaux rétablit l'équilibre. Les auteurs notent une augmentation de l'eau des tissus des animaux surrénalectomisés et font de l'intervention sur la diurèse une action extra-rénale.

La *cortico-surrénale* entraîne une rétention de NaCl et une élimination exagérée de K pendant 24 heures et ensuite un effet inverse (Thorn et Engel).

URÉE

L'urée à dose élevée provoquerait la diurèse chez les sujets en état de rétention aqueuse. On a dit qu'elle agissait directement sur l'épithélium rénal, il est possible qu'intervienne aussi le mécanisme invoqué par Cushny sur la diurèse dite tubulaire. L'urée agirait d'une part en augmentant la circulation au niveau du rein, d'autre part par action spécifique sur l'épithélium rénal. A dose très élevée, l'urée serait toxique (Bouchard et Richet, 5 à 6 grammes par kilogramme. Hewlet Gilbert et Wicket, 100 grammes pour l'homme).

CALCIUM ET DIURÉTIQUES INTERSTITIELS

Mc Callum (1904) arrête la diurèse saline au moyen du chlorure de calcium ; Lamy et A. Mayer montrent que cette action résulte d'un effet du Ca sur la circulation aux doses employées ; à petites doses le chlorure de calcium augmente la diurèse ; Porges et Pibram, Bonnamour et Imbert sont arrivés au même résultat.

L. Blum a préconisé le chlorure de calcium comme diurétique, il le donne à la dose de 10 à 20 grammes, mais son administration prolongée surtout chez les cardiaques à ces fortes quantités n'est pas sans danger (L. Blum, Hausknecht, Olaf Bang).

Le chlorure de potassium (1) aurait les mêmes propriétés que le chlorure de calcium, mais il faut l'administrer à dose faible, car il est assez mal supporté.

Ca et K agiraient en déplaçant l'ion *sodium* : ce seraient des types de diurétiques interstitiels (2). Le strontium exercerait une action antagoniste tantôt sur le K, tantôt sur le Na. Il faudrait dans ces actions

(1) *Soc. Biol.*, 10 juin 1921.
(2) *C. R. Acad. Sciences*, 24 octobre 1921.

antagonistes distinguer les actions de groupe et les actions individuelles ; le Sr agirait surtout par sa valence exerçant une action non spécifique sur les ions monovalents, le Ca agirait avant tout d'une façon spécifique (L. Blum, Vaucher et Aubel) (1).

Garofeano et Mlle B. Labin étudiant le mode d'action comme diurétique du lactate de calcium concluent que le lactate n'agit pas seulement en déplaçant l'ion Na, mais en influençant directement le rein.

Achard, à la suite d'expériences faites avec Ribot et Leblanc, estime que les effets hydragogues des sels de K et de Ca par déplacement de l'ion Na, semblent fort contestables.

ATOPHAN

L'acide 2-phényl-quinoléine-4-carbonique (atophan) provoque une élimination surabondante d'urates. Folin et Lyman estiment que ce corps modifie la perméabilité du rein d'une façon élective, vis-à-vis des urates. S'agit-il d'un défaut de réabsorption par les tubes, ou d'un acte réellement sécrétoire de la cellule ? En tout cas on peut dire que le seuil de l'acide urique s'abaisse (Cushny) et cet abaissement est électif, car l'élimination des autres constituants de l'urine reste inchangée.

Chabanier, Lebert et Lobo Onell admettent l'existence fréquente de lésions rénales par l'atophan avec forte azotémie, cédant lentement après suppression de l'atophan.

L'atophan est un médicament qui exige une étroite surveillance, son administration doit être de courte durée et il faut éviter son emploi lorsque le rein est altéré.

MORPHINE

Macrez a montré qu'à dose élevée, la morphine entrave la diurèse et la dépuration urinaire, mais que ses effets ne sont que très temporaires. On peut atténuer chez l'animal cette action par les sympathicolytiques et la corriger par l'ouabaïne.

En clinique, aux doses habituelles de 1 à 2 centigrammes par 24 heures, la morphine a peu d'action ; elle n'empêche pas la polyurie digitalique et ouabaïnique, elle n'entrave pas l'action des diurétiques, elle ne diminue pas le pouvoir concentrant du rein, elle n'accroît pas l'azotémie.

Par contre, dans les minutes ou les heures qui suivent l'injection de 1 ou 2 centigrammes de morphine la sécrétion urinaire peut se tarir complètement, la K uréo-sécrétoire et l'épreuve de la P. S. P. devenant anormales.

(1) *Soc. Biol. Strasbourg*, 10 février 1922.

Chez le chien chloralosé, 1 milligramme de morphine par kilogramme produit une oligurie fugace, 2 milligrammes une anurie de plusieurs heures.

DIURÉTIQUES AQUEUX

Il s'agit d'infusions ou de décoctions de chiendent, stigmates de maïs, queues de cerises, genièvre, maïs, ache, asperge, fenouil, persil, petit houx, buchu, etc., d'eaux minérales diurétiques. Ces diurétiques agissent surtout par l'eau, mais également par les sels de potasse, les glucosides qu'ils renferment.

Classification des diurétiques suivant le type de diurèse procurée.

On a distingué un peu artificiellement :

a) Les diurétiques hydruriques (tisanes, sucres) ;

b) Les diurétiques déchlorurants : puriques et théobromiques, mercuriels, chlorure de Ca, nitrate et acétate de K, digitaliques ?

c) Les diurétiques azoturiques. L'eau et les sucres et surtout la *scille* sont considérés comme des diurétiques azoturiques. Il en est de même du gui et des formiates (plus douteux).

En réalité on comprend mal, pour Ambard, cette action diurétique élective azoturique, l'urée étant une substance sans seuil alors qu'on comprend mieux l'action déchlorurante.

En réalité ces diurétiques agissent en améliorant globalement le travail du rein.

TROISIÈME PARTIE

LES FONCTIONS DU REIN
EN DEHORS DE LA SÉCRÉTION DE L'URINE

La sécrétion de l'urine est loin d'être la seule fonction du rein. Il est difficile de réunir sous un vocable unique ses différentes fonctions, car si on leur donne avec Justin Besançon la dénomination de fonctions internes, on a tendance à confondre avec les sécrétions internes d'une glande vasculaire sanguine. Or le produit de ces sécrétions est souvent éliminé par les urines et ne reste pas dans l'organisme. Nous éviterons donc de leur donner ce qualificatif et nous parlerons simplement des fonctions autres que celles de la sécrétion de l'urine.

Un grand nombre de travaux ont paru sur cette question, remarquablement exposée dans le travail de Justin-Besançon.

Brown-Séquard, dès 1889, avec d'Arsonval admet qu'à côté de la sécrétion de l'urine, le rein peut agir comme une glande à sécrétion interne et il en trouve la preuve d'une part dans la survie plus courte des animaux néphrectomisés par rapport à celle des animaux à uretères liés, d'autre part dans le pouvoir diurétique de l'extrait rénal. Lépine, E. Meyer et bien d'autres confirment ces faits.

D'autres fonctions du rein ont été découvertes, les unes basées sur l'examen du rein *in vivo*, les autres sur celle du tissu rénal *in vitro* : perfusion, macération de tissu rénal, etc. Beaucoup de ces fonctions restent hypothétiques car si les recherches faites sur le rein *in vivo* semblent concluantes, il n'en est plus de même pour celles effectuées sur du tissu broyé *in vitro* et bien souvent nous en sommes réduits à de pures hypothèses, n'ayant nullement le droit d'identifier un organe normal *in vivo* avec un tissu glandulaire broyé *in vitro*. Snapper a montré par exemple que le rein vivant n'oxyde pas l'acide β-oxybutyrique et ne réduit pas l'acide diacétique alors que les macérations rénales effectuent aisément ces transformations.

Cette distinction est indispensable à faire au début de cette étude car elle enlève beaucoup de leur valeur à certaines expériences.

Il n'en est pas moins exact que le rein possède de très importantes fonctions restées insoupçonnées pendant longtemps et qui méritent d'avoir une place à part dans une étude de la physiologie du rein.

(1) *Thèse Paris*, 1929.

L'étude de ces fonctions a permis d'établir une nouvelle hypothèse concernant l'urémie et explique l'importance du retentissement sur l'organisme entier du trouble rénal.

I. — LE ROLE DU REIN DANS L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS SYNTHÈSE DE L'AMMONIAQUE

Cette fonction du rein est certainement l'une des plus importantes. Elle ne prête plus aujourd'hui dans son ensemble à aucune discussion.

A. — *L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS ET SON MODE GÉNÉRAL DE RÉGULATION*

Le *p*H sanguin physiologique est remarquablement fixe ; il est de 7,35. Les variations sont fort peu étendues. On a signalé un *p*H de 7,42 avec le régime végétal et de 7,32 avec le régime carné ; dans les grandes acidoses du coma diabétique on a signalé des *p*H de 7,05. Si on injecte à un lapin dans les veines du HCl étendu, au moment de la mort le *p*H est de 6,4. Un des *p*H le plus bas qui ait été constaté pendant la vie est de 6,95 chez l'homme néphritique (Cullen). Nous-même avons observé chez l'homme néphritique des *p*H de cet ordre, par exemple 6,92.

Cette fixité, indispensable à la vie, suppose un mécanisme complexe permettant d'assurer la régulation acido-basique du sang.

L'équilibre acido-basique du sang est représenté par la relation $\frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$. Ce rapport chez le sujet sain au repos est très fixe. A l'état pathologique, ou dans certaines conditions expérimentales, ce rapport peut subir des modifications soit dans le sens de l'alcalose, soit dans celui de l'acidose. Les acidoses et les alcaloses sont dites gazeuses ou non gazeuses suivant que le trouble porte sur le numérateur ou sur le dénominateur ; il en résulte des réactions dans l'organisme tendant à maintenir le rapport constant.

Trois facteurs interviennent : *facteur sanguin*, *facteur respiratoire*, *facteur rénal*. Nous exposerons, en un court résumé, comment on peut, avec Dautrebande, faire la part de ces différents facteurs (1).

Au moyen des protides du plasma, de l'hémoglobine, des phosphates « en un mot, au moyen des tampons autres que le bicarbonate, *le sang* minimise l'acidose produite par l'excès de CO^2 libre en fournissant *in situ* à ce dernier des sels alcalins. Le sang peut donc, par ses propres moyens, minimiser jusqu'à un certain point l'acidose. Il four-

(1) *Presse Méd.*, 1927, p. 1316.

nit aussi directement à l'acide carbonique en excès du bicarbonate supplémentaire ». Mais quand ce jeu des tampons devient insuffisant, l'acidose n'est plus compensée et le *p*H est modifié.

Les facteurs *respiratoires* et *rénaux* interviennent pour expulser les acides en excès et (aidés vraisemblablement par les tissus, Henderson et Haggard) fournir des bases supplémentaires à l'organisme.

La concentration du bicarbonate est représentée par la courbe de dissociation qui répond à l'excès de bicarbonate existant normalement dans le sang aux pressions habituelles d'acide carbonique dans le corps humain.

A *p*H maintenu constant, la courbe de dissociation mesurée aux pressions physiologiques de CO^2 représente la quantité de bicarbonate existant normalement dans le sang, après qu'a été compensé, par le centre respiratoire et les reins, un surplus d'acide ou de base, en entendant par acide aussi bien le CO^2 que les acides non volatils et par base, tous les radicaux alcalins momentanément en excès relatif ou absolu dans le sang (Dautrebande). Cette courbe de dissociation constitue la véritable réserve alcaline de l'organisme ; la vague alcaline maxima théorique étant représentée par le bicarbonate, d'une part, et la quantité de sels alcalins des tampons autres que le bicarbonate qui peuvent se combiner aux acides lorsque le *p*H ne reste plus normal et qu'il s'abaisse jusqu'aux limites les plus basses qui soient compatibles avec la vie (Van Slyke).

L'acidose est dite compensée lorsque le centre respiratoire et les reins réagissent victorieusement, c'est-à-dire lorsqu'ils parviennent à maintenir la relation $\frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$ le plus près possible de la normale et « l'organisme est victorieux dans la lutte contre l'abaissement du *p*H » (Dautrebande).

On voit, dès lors, l'importance du facteur rénal dans ce mécanisme de la régulation acido-basique des humeurs. Nous avons maintenant à exposer le mécanisme physiologique de ce facteur rénal.

B. — *DES MODES D'ACTION DU REIN POUR ASSURER L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE*

Le rein peut intervenir par différents mécanismes :

1° Il peut éliminer les *acides en nature*.

Cette propriété permet déjà à l'organisme de conserver une certaine quantité de bases alcalines : avec une quantité finie et petite de base, l'organisme peut neutraliser ainsi une quantité très grande d'acide (Henderson et Spiro).

L'*acide β-oxybutyrique* par exemple peut être éliminé par le rein à l'état libre pour 60 o/o. Le sang renferme l'acide diacétique et β-oxybutyrique à l'état de sels (sodium emprunté aux carbonates) ; or le rein,

dans le cas présent, retient les bases et n'élimine que les acides. Si l'administration d'alcalins à haute dose permet de saturer l'acide cétonique (diacétique) et l'acide cétogène (β-oxybutyrique) et de rendre plus facile son élimination, elle n'exerce aucune action sur la formation même de ces corps (Desgrez, Bierry et Rathery).

L'*acide urique* circule dans le sang sous forme d'urate acide de sodium, tandis que dans l'urine d'acidité moyenne 37 o/o de cet acide sont libres.

En réalité Rangier a montré le rôle du complexe « acide urique-urochrome » pour solubiliser l'acide urique ; la stabilité de ce complexe dépend de la concentration en ions H du milieu.

La presque totalité du CO^2 de l'urine est à l'état libre ; l'élimination du CO^2 par le rein retentit sur la réserve alcaline, mais le principal facteur agissant sur l'élimination du CO^2 n'est pas le rein mais le poumon.

On peut admettre d'une façon générale que les acides organiques tels que les acides diacétique et β-oxybutyrique peuvent passer dans les urines en grande partie à l'état libre, c'est-à-dire non neutralisés. Les acides minéraux au contraire, comme HCl, SO^4H^2, ne s'éliminent que *saturés* par des bases (ammoniaque ou soude, potasse) ; nous reviendrons plus loin sur ce dernier fait. Nous retiendrons simplement que les acides organiques ont une dissociation très faible. Ambard et Schmid admettent que ces acides ne développent dans le rein qu'une concentration en ions H^+ beaucoup trop faible pour abaisser le seuil des bases minérales et que par suite ils peuvent s'éliminer sans être saturés.

2° Il peut utiliser le *système des tampons*.

Les urines renferment de nombreux tampons.

Les *bicarbonates* ne jouent dans l'urine qu'un rôle minime ; il n'en est pas de même des *phosphates*. L'acide phosphorique se transforme dans le sang surtout en phosphate bimétallique et un peu en phosphate monométallique. Or le rein élimine l'acide phosphorique, en grande partie sous la forme de phosphates monométalliques, en sorte qu'il y a pour l'organisme un gain de moitié de la base. Henderson et ses collaborateurs ont insisté sur ce rôle capital du rein et sur la valeur de ce facteur dans la régulation de l'équilibre acido-basique du sang.

A côté de cette influence du taux du Ca sur l'état des phosphates dans les urines, il y a une influence également nette de la teneur du régime en Ca sur la voie par laquelle s'élimine le P ; avec un régime riche en Ca il passe plus de P par l'intestin qu'avec un régime pauvre en Ca.

Dans toute urine il y a à la fois des phosphates monobasiques et des phosphates bibasiques, mais leur proportion varie et ces variations conditionnent celles du *p*H urinaire.

A un *p*H 4,4, l'acide phosphorique est presque exclusivement à l'état monométallique.

A un *p*H 8, l'acide phosphorique est presque exclusivement à l'état bimétallique.

Entre ces deux *p*H extrêmes qui ne sont pas réalisés dans l'urine

humaine, on voit un changement de rapport : les phosphates monométalliques prédominent dans les urines acides, les phosphates bimétalliques dans les urines alcalines.

Avec pH 5,2	Phosphate monométallique	97,0 o/o	Phosphate bimétallique	3,0 o/o
— 5,6	— —	92,0 —	— —	7,2 —
— 5,9	— —	87,0 —	— —	13,0 —
— 6,0	— —	83,7 —	— —	16,3 —
— 6,2 (Fontaine)	— —	76,4 —	— —	23,6 —
— 6,6	— —	56,2 —	— —	43,8 —
— 7,0 (Fiske)	— —	33,9 —	— —	66,1 —

En réalité des variations importantes se rencontrent chez un même individu durant une même journée, le rein pouvant excréter dans un court espace de temps des urines où dominent les phosphates bimétalliques ou les phosphates monométalliques. Ce fait nous montre l'extrême sensibilité du poumon, du rein, en ce qui concerne leur action sur le maintien de l'équilibre acido-basique du sang.

Malheureusement, comme Goiffon l'a montré, il faut noter la lenteur d'adaptation de l'ammoniurie à l'acidité urinaire. Goiffon fait remarquer que le *p*H urinaire et l'acidité de titration varient bien plus que le taux de l'ammoniurie.

L'addition à l'urine de sels neutres et de particules de sels d'acétates alcalins a-t-elle une influence sur la proportion relative des phosphates mono et bibasiques ? Guillaumin, en posant la question, l'a résolue de la façon suivante : Si l'on prend des sels alcalins comme les chlorures, nitrates, sulfates, fortement et à peu près également ionisables, l'addition d'une petite quantité de ces sels est pratiquement sans influence. Par contre, les acétates alcalins exerceraient une action très sensible sur la répartition des phosphates.

La base qui sature l'acide phosphorique est variable ; ce peut être un métal alcalin tel que le potassium et le sodium ; les phosphates bimétalliques excrétés sont alors des phosphates bisodiques ou bipotassiques, phosphates extrêmement solubles, et l'urine reste limpide. Au contraire, si le rein sécrète une urine contenant des sels alcalino-terreux, des sels de calcium par exemple, le phosphate bisodique hypoacide et soluble, formera avec les sels de Ca neutres et solubles, un phosphate bicalcique insoluble. Lescœur et Violle ont montré tout l'intérêt de ce fait dans la genèse des pseudo-phosphaturies avec urines troubles et précipitation des phosphates. A *p*H 6, les urines précipitent par la chaleur, il s'agit là de solution limite, les urines se trouvant dans la zone des précipitations possibles par un simple surcroît d'apport. A *p*H 6,5, la précipitation se fait même à froid.

3° *Enfin le rein utilise l'ammoniaque dont le rôle est d'une importance capitale.*

Ambard et Schmid font remarquer que les acides minéraux comme

HCl et SO^4H^2 ne s'éliminent que saturés par des bases ; ils sont neutralisés tantôt par l'ammoniaque, tantôt par la soude et la potasse.

Chez les carnivores la neutralisation se fait par l'ammoniaque, chez les herbivores par la soude et la potasse. Eppinger a montré que cette différence ne tenait pas à la nature de l'espèce animale mais seulement à l'alimentation azotée. L'ammoniaque se formerait aux dépens de l'urée (nous reviendrons plus loin sur ce point) ; si à des herbivores on donne de l'urée à ingérer (Eppinger et Tedesco), on constate de l'ammoniurie ; si à des carnivores on donne une alimentation non azotée, on constate une combinaison partielle des acides à la potasse et la soude.

La neutralisation par l'ammoniaque permet à l'organisme d'économiser sa réserve alcaline ; tandis que celle qui utilise la potasse et la soude provoque un départ de bases alcalines ; Walter a montré que chez le carnivore il n'y a ni diminution de la réserve alcaline, ni augmentation d'élimination des bases minérales dans les urines en cas d'ingestion limitée d'acide, tandis que chez l'herbivore, dans le même cas, on voit s'abaisser la réserve alcaline et augmenter les bases minérales dans l'urine (Walter, Salkowski).

L'ammoniaque nous apparaît donc comme un facteur important de régulation de l'équilibre acido-basique du sang.

La quantité d'ammoniaque urinaire élevée dans l'acidose, abaissée dans l'alcalose, pourrait donner une idée de la réaction sanguine.

Le rapport $\frac{N(NH^3)}{N\ (\text{urée})}$ ou index ammoniacal de certains auteurs est normalement aux environs de 5 : la proportion d'azote excrétée dans les urines à l'état d'ammoniaque est de 5 o/o de l'azote total. Cet index dépend du débit urinaire et du régime alimentaire ; il peut donc s'élever en l'absence de l'acidose.

Lanzenberg (1) a proposé le rapport suivant comme coefficient d'acidose :

$$\frac{\text{NH ammoniaque} + \text{N ac. aminés}}{\text{N urée} + \text{N ammoniaque} + \text{N ac. aminés}}.$$

Il oscille entre 4,18 et 6,31 suivant le régime.

Régime lacté	4,18
Régime mixte.	6,31
Régime végétarien	5,21

Ce rapport s'élève dans l'acidose à condition que l'excrétion urinaire ne soit pas contrariée et que le régime ne soit pas trop riche en protides ; il s'abaisse dans l'alcalose.

(1) *Thèse de Paris*, 1912. — Ce rapport, malgré l'erreur d'interprétation qui est à sa base, peut cependant être utilisé en clinique pour se rendre compte de l'acidose. Il en est de même des rapports de Maillard, de Derrien et Clogne, de Fiessinger et Guillaumin, de Rafflin.

Si on fait ingérer à un animal une certaine quantité d'acides minéraux, la quantité d'ammoniaque urinaire augmente ; si on lui fait ingérer une certaine quantité de bicarbonate, l'ammoniaque urinaire disparaît.

Normalement la quantité d'ammoniaque éliminée, chez un sujet au régime mixte est de 300 à 500 centimètres cubes 1/10 N par 24 heures. Dans l'acidose on constate une exagération considérable de cette excrétion ; dans l'alcalose l'ammoniaque peut disparaître (Davies, Haldane et Kennaway, Hasselbach et Lindhard, Haldane, Kellas et Kennaway).

Hasselbach (1) montra que dans les urines des sujets sains il y a une relation constante entre l'index ammoniacal (coefficient ammoniacal) $\frac{N(NH^3)}{N(total)}$ et la concentration en ions exprimée en *p*H ; ce rapport peut s'écrire *p*H × C = K : à *p*H élevé correspond un chiffre faible d'ammoniaque et vice versa. Sous le nom de coefficient ammoniacal réduit, Hasselbach calcule l'index ammoniacal pour un *p*H donné (5,8) ; chez le sujet normal il est remarquablement fixe de 4 ; dans l'acidose il augmente de façon considérable, il diminue dans l'alcalose.

Marriott et Howland, Hubbard et Munford ont, dans des travaux ultérieurs, montré que l'excrétion ammoniacale varie avec l'acidité de l'urine et avec le volume de l'urine émise, qu'il y a un rapport entre la concentration en ions H^+ et la concentration ammoniacale et non pas entre la concentration en ions H^+ et la quantité d'ammoniaque excrétée.

Ce coefficient ammoniacal d'Hasselbach a été critiqué par Mussello, Raffin. Polonowski et Boulanger ont signalé des exceptions à l'équation d'Hasselbach dans lesquelles le *p*H et le coefficient ammoniacal varient dans le même sens. Ils ont montré que l'azote alimentaire total n'a par lui-même aucune influence sur l'élimination ammoniacale, ruinant l'emploi du coefficient ammoniacal ainsi que toute théorie qui ferait dépendre le dédoublement du composé ammoniogène au niveau du rein, de la seule influence du *p*H. Ils ont surtout insisté ainsi que Goiffon sur le fait que l'élimination ammoniacale était étroitement liée à l'apport acidogène des éléments métalloïdiques des molécules protidiques.

Polonowski critique d'une façon générale tous les coefficients ammoniacaux : « Nous avons attiré l'attention sur ce qu'il y a de trompeur dans l'apparence de rigueur mathématique des coefficients ammoniacaux... Nous avons conseillé de les abandonner et de leur préférer la notion de débit ammoniacal plus simple et moins susceptible d'équivoque ... surtout lorsqu'elle est jointe à celle du *p*H. »

Polonowski conseille par contre de comparer entre eux les chiffres obtenus seulement avec un même régime alimentaire, dans les mêmes conditions de travail ou de repos. Il doit s'agir d'urines des 24 heures recueillies sous huile de paraffine en présence de thymol ou de cyanure de mercure.

(1) *Biochem. Zeitschrift*, 191, 74, 18.

Il reconnaît du reste que quel que soit le mécanisme de l'ammoniurie et de la formation d'ammoniaque dans le rein, l'effet de cette ammoniurie est une épargne de la réserve alcaline sanguine.

FORMATION DE L'AMMONIAQUE AU NIVEAU DU REIN

Il faut distinguer le métabolisme de l'ammoniaque, d'une part chez les animaux inférieurs et d'autre part chez les vertébrés.

A. — *Chez les invertébrés et chez les vertébrés inférieurs aquatiques*, l'excrétion ammoniacale représente l'excrétion azotée basale et est la première en date au cours du développement embryonnaire. Les processus d'uréogenèse et d'uricogenèse s'effectuent à partir de l'ammoniaque libérée au cours du métabolisme des protides.

La sécrétion rénale d'ammoniaque qui joue chez l'homme et chez quelques mammifères un rôle acido-basique important, en épargnant les alcalis du sang, manque chez les invertébrés et les vertébrés inférieurs et on ne peut admettre avec Przylecki que le mécanisme de l'excrétion ammoniacale se base sur les mêmes principes pour les vertébrés, les vers et les mollusques. Toutefois, H. Delaunay remarque que la présence d'urate d'ammonium signalée dans les excréments de quelques insectes et reptiles, laisse supposer, dans ces cas particuliers, une utilisation possible de l'ammoniaque comme élément basique.

B. — *Chez les vertébrés*, le mébatolisme de l'ammoniaque et le rôle du rein dans sa formation ont fait l'objet de recherches fort importantes dans ces dernières années.

On admettait autrefois que le rein extrayait l'ammoniaque de la circulation générale où elle se trouvait préformée ; le foie étant pour la plupart des auteurs le siège de la formation de ce corps (réaction réversible au niveau de l'organe ; transformation de l'ammoniaque en urée et de l'urée en ammoniaque), pour d'autres, cette ammoniaque se formait dans tous les tissus.

Cette théorie se heurtait du reste à diverses constatations.

1° Henriquez et Christiansen (1) montrèrent qu'après l'extirpation des reins, contrairement à ce qui a lieu pour l'urée, l'ammoniaque sanguine n'augmente pas et Mlle Moissonnier (2), trouva chez les néphritiques azotémiques une valeur de l'ammoniémie identique à la valeur normale. Cette valeur de l'ammoniémie serait pour Ambard entre 5 et 8 milligrammes ; 5 à 15 milligrammes pour Mlle Moissonnier ; 10 milligrammes pour Camerer.

2° Si l'ammoniaque se forme en dehors du rein, comme elle est très

(1) *Biochem. Zeitschl.*, 1917, pp. 165-188.
(2) *Th. Paris*, 1921.

toxique, on s'expliquerait mal que l'organisme supporte les quantités d'ammoniaque qui devraient exister dans son sang en cas de fortes ammoniémies. Bang a constaté que le taux mortel d'ammoniémie chez le lapin était de 60 milligrammes ; Henriques et Christiansen, 74 et 45 milligrammes ; Hugounenq et G. Florence, M[lle] Moissonnier, 70 milligrammes par litre de plasma ; le taux d'ammoniémie non plus mortel, mais convulsivant serait de 30 à 40 milligrammes (M[lle] Moissonnier).

Or l'ammoniémie nécessaire à un homme à reins normaux pour éliminer la quantité habituelle de 50 centigrammes, devrait être de 25 milligrammes, soit 40 o/o de la concentration mortelle (L. Ambard et Schmid). Un sujet néphritique dont la constante serait de 0,21 aurait donc besoin d'une ammoniémie de 75 milligrammes, c'est-à-dire supérieure à la concentration mortelle ; il devrait donc mourir d'ammoniémie très rapidement, ce qui n'est pas le cas, car on observe chez ces sujets des survies notables (L. Ambard et Schmid).

On pourrait faire des remarques identiques chez les diabétiques qui présentent de fortes ammoniuries.

La pauvreté du sang en ammoniaque a été confirmée par Bisgaard et Noervig, Folin et Denis, Barnett, Russel, Nencki et Zaleski. G. Fontès et Yovanowitch (1) constatent que le sang artériel traité aussi près que possible de la sortie du vaisseau ne renferme que des traces infinitésimales de NH^4 (0 mgr. 1 par litre de sang artériel ; 0 mgr. 5 de sang veineux), la teneur du sang artériel en ammoniaque est fonction du temps de séjour hors des vaisseaux ; l'inanition qui engendre l'acidose n'augmente pas l'ammoniémie ; Henriques et Gottlieb arrivent à la même conclusion. Parnas et Klisiecki admettent que le sang renferme des quantités bien définies d'ammoniaque, variables suivant l'espèce, et que le chien possède une ammoniémie artérielle parfois égale, mais le plus souvent supérieure au chiffre de Fontès et Yovanowitch, l'ammoniémie veineuse étant toujours très supérieure à l'ammoniémie artérielle. Les chiffres de Parnas sont de 0 mgr. 026 pour 100 centimètres cubes en moyenne dans les veines périphériques de l'homme, 0 mgr. 028 dans les veines périphériques de la femme. Ces taux ont été retrouvés par Stanogevitch. Fontès (2) n'accepte pas les conclusions de Parnas et Kliesiecki ; il estime que les traces d'ammoniaque trouvées dans le sang sont « obtenues artificiellement aux dépens d'un composé ammoniogène encore inconnu et très labile et qu'elles sont d'autant plus élevées que l'action hydrolysante de l'alcali ajouté au sang est plus notable. Il se pourrait que ce composé fût le précurseur rénal de l'ammoniaque. Cela expliquerait la forte ammoniémie relative de la veine rénale, notée d'abord par Nash et Benedict et constamment retrouvée depuis ».

Polonowski estime qu' « il ne paraît pas conforme aux données

(1) *Soc. biol. Strasbourg*, 8 mars 1925 : *Soc. Chim. biol.*, 1925, p. 766.
(2) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926.

générales de la biologie de supposer l'absence totale dans le rein d'un élément dont la formation continue dans l'organe est certaine ». L'ammoniémie s'élève après le travail musculaire (Parnas), au cours d'une alcalose sans dilution sanguine par hyperventilation (augmentation très passagère), après l'injection d'insuline chez le lapin (Gigon), après l'exposition aux rayons X, au cours de la grossesse, dans le choc anaphylactique. Bargeton (1) aurait constaté dans deux cas d'ictère grave et dans les cyanoses, une augmentation de l'ammoniaque sanguine. Il admet l'existence d'une ammoniémie chez le sujet sain qui, exprimée en milligramme d'azote ammoniacal par litre de sang, est de 0 mgr. 50.

Siège de production de l'ammoniaque. — En 1921, Nash et Benedict (2) ont les premiers émis cette idée que l'ammoniaque était formée dans le rein lui-même ; le sang de la veine rénale renfermait trois fois plus d'ammoniaque que le sang de l'artère ; d'autre part, se basant sur ce fait que 500 litres (3) de sang irriguent journellement les reins, il faudrait, pour fournir les 500 milligrammes d'ammoniaque éliminés en moyenne par jour, que le sang renferme au moins 1 milligramme d'ammoniaque au litre. Or pour eux ce dernier n'en contenait que 0 mgr. 8.

De plus, après la néphrectomie double, il n'y a pas accumulation d'ammoniaque dans le sang.

Pour Nash et Benedict, l'ammoniaque serait formé exclusivement au niveau du rein.

L. Ambard et F. Schmid (4) ont repris l'étude de cette question ; ils montrent tout d'abord que si le premier argument de Nash et Benedict conserve une grosse valeur, le second est plus fragile, car la différence constatée entre le chiffre théorique d'ammoniémie et le chiffre réel est bien faible ; d'autre part, ce chiffre lui-même est inexact et très différent de celui trouvé par la plupart des auteurs ; ils pensent que cette différence résulte d'une technique défectueuse de dosage de l'ammoniaque.

Ils admettent cependant le bien-fondé du fait lui-même découvert par Nash et Benedict : l'ammoniaque urinaire est formée dans le rein lui-même, la petite quantité d'ammoniaque qu'on trouve dans la circulation générale n'étant qu'un reste d'ammoniaque échappé à la résorption rénale.

Voici les arguments apportés par L. Ambard et F. Schmid pour appuyer l'hypothèse précédente :

1° La recherche des constantes uréo-sécrétoire et ammonio-sécrétoire, aboutit à cette conclusion que le chiffre d'ammoniémie obtenu par le calcul de la constante est notablement supérieur au chiffre réel :

(1) *The Journal of biolog. Chim.*, 2 octobre 1921, t. XLVIII.

(2) Chiffre inférieur à celui admis par la plupart des auteurs.

(3) *Soc. biol.*, 10 novembre 1922, 15 avril 1922 ; *Arch. mal. reins et org. génito-ur.*, octobre 1922.

(4) *Th. Paris*, 1936.

0,075 1.000 au lieu de 0,0055 à 0,0074/1.000. (Chez le sujet normal à K = 0,07.)

Il y avait là un écart tel qu'on pouvait en conclure que la recherche de l'ammoniémie d'après les lois de la sécrétion de l'urée était un mythe ; or, jusqu'ici aucun fait probant n'était venu infirmer les lois précédentes.

D'autre part, l'ammoniaque n'a pas de seuil ; or, dans les substances sans seuil, les débits sont réglés par la concentration sanguine ; il n'en était pas ainsi pour NH^3 qui s'élimine avec des débits variables pour des ammoniémies presque identiques : c'est que du NH^3 se forme au niveau du rein.

2° L'ingestion de bicarbonate de soude fait tomber rapidement l'ammoniaque urinaire à des valeurs très faibles. Or celles-ci ne modifient pas l'*ammoniémie ;* on pouvait supposer que la chute de l'ammoniaque urinaire provenait de la *suppression de la production de l'ammoniaque* au niveau du rein.

Chez des sujets à qui on fait absorber du bicarbonate ou du citrate de soude, 10 à 15 grammes, on recherche la constante uréo-sécrétoire et on établit théoriquement par elle l'ammoniémie tout en dosant le corps dans le sang. On peut comparer les deux chiffres obtenus entre eux et avec le débit ammoniacal. On s'aperçoit que plus les débits d'ammoniaque urinaire diminuent, plus les valeurs théoriques d'ammoniémie calculées et observées réellement se rapprochent au point de devenir identiques.

L. Ambard et F. Schmid concluent à la formation de l'ammoniaque au niveau du rein lui-même (1).

Dautrebande (2) fait remarquer qu'avant d'accepter cette thèse, il serait prudent de doser l'ammoniémie du sang à l'entrée et à la sortie d'autres organes aussi actifs que le rein. Robert Loeb chez l'animal, Dautrebande et Mlle Robert chez l'homme, trouvent que le sang veineux provenant de différentes parties du corps est toujours plus riche en ammoniaque que le sang artériel.

Bliss s'est élevé contre la formation exclusive de l'ammoniaque au niveau du rein.

LE ROLE DU REIN DANS LE MÉTABOLISME DE L'AMMONIAQUE

Nous retiendrons les deux théories suivantes concernant le mécanisme de la formation de l'ammoniaque et de son excrétion par le rein.

1° La théorie développée par Ambard et Schmid admettant le rôle exclusif des ions H^+ dans la formation de l'ammoniaque.

(1) *Soc. biol.*, 10 mars 1922.
(2) *XVIIIe Congrès français de médecine.*

2° La théorie de Polonowski qui n'admet pas que le dédoublement du composé ammoniogène au niveau du rein se fasse sous la seule influence du *p*H.

I. — Théorie d'Ambard et Schmid

Dans le diabète avec acidose, il y a ammoniurie ; Ambard et Schmid estimant que chez le sujet normal ou pathologique l'ammoniurie relève d'un processus unique, ont cherché à expliquer le mode de production de cette ammoniurie dans le diabète.

Dans le diabète, le sang contient des acides diacétique et β-oxybutyrique combinés à des bases (particulièrement au Na des carbonates). Or le rein retient les bases et n'élimine que les acides (constance de l'équilibre acido-basique), suivant le processus établi depuis plusieurs années par Henderson et Spiro. Or, de ce fait, le Na se trouve en abondance dans les liquides péritubulaires ; ces liquides hyperalcalins se trouvant en présence d'urée l'attaquent ; l'élimination des acides gras et la rétention du sodium auraient pour corollaire obligé, étant donné que le sang contient toujours de l'urée, une formation d'ammoniaque.

L'hyperammoniurie consécutive à l'injection d'HCl s'expliquerait par le même mécanisme.

Cette conception exige donc que, dans certains cas, le rein n'élimine pas en bloc les sels qui se présentent à lui, mais qu'il en élimine plus d'ions acides que d'ions basiques.

La sécrétion des électrolytes se fait au niveau du rein *par ions* ; pourquoi existe-t-il de si grandes variations entre la *proportion des anions et des cations éliminés par le rein ?* (Ambard et F. Schmid) (1).

Sous l'influence de l'intoxication par les acides minéraux, par HCl par exemple, les herbivores se comportent différemment des carnivores ; Walter (2) a montré que chez les herbivores la réserve alcaline diminue tandis que chez les carnivores elle est invariable, et s'accompagne d'hyperammoniurie. Le carnivore élimine Na en proportion du Cl ingéré et emprunte ce Na à sa réserve alcaline, le carnivore élimine moins de Na que de Cl et Cl s'élimine saturé par de l'amomniaque. Cette différence de réaction tient simplement à la différence d'alimentation (azotée) (Eppinger). Si les acides minéraux ne peuvent s'éliminer que saturés par des bases (ammoniaque, soude, potasse), les acides organiques peuvent passer en grande partie à l'état libre.

Chez l'herbivore, qui élimine davantage de Na, un abaissement du seuil de Na paraît probable ; or le facteur principal qui règle la position du seuil de Na doit être la concentration intrarénale en ions H^+. Lorsqu'un acide a pénétré dans la cellule rénale, il y fait régner une certaine

(1) *Soc. biol.*, 15 avril 1922.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1877, pp. 148-175.

concentration en ions H^+, c'est cette concentration en ions H^+ qui va abaisser proportionnellement à son degré les seuils des bases minérales et notamment celui de Na.

Le carnivore ayant ingéré de l'acide, fabrique un excès d'ammoniaque : l'acide et l'ammoniaque pénètrent dans la cellule rénale : l'acide est donc saturé sur place et la concentration en ions H^+ est annulée dans la cellule rénale elle-même ; d'où pas de modification du seuil des bases minérales, pas d'élimination en excès des bases, donc pas de diminution de la réserve alcaline. L'herbivore ne faisant pas d'hyperammoniurie par suite de son alimentation spéciale ne peut pas neutraliser au moyen d'un excès d'ammoniaque, l'acide qui a pénétré les cellules rénales ; la concentration intrarénale en ions H^+ se maintient, abaisse le seuil des bases minérales, elle en augmente le débit, l'acide sort finalement du rein neutralisé ; mais il y a perte de la réserve alcaline et augmentation parallèle des bases minérales dans les urines (Salkowski-Walter).

En ce qui concerne les acides organiques, on sait que leur dissociation est très faible : 2 o/o pour l'acide β-oxybutyrique contre plus de 90 o/o pour un acide minéral. L'abaissement du seuil de Na étant fonction de la concentration des ions H^+ on conçoit que l'acidité des acides organiques soit beaucoup trop faible pour abaisser sensiblement le seuil des bases minérales ; ces acides s'éliminent donc en grande partie sans être saturés (diabète).

« Le fait que l'abaissement des seuils des bases minérales est indépendant de la nature de l'anion en jeu et fonction de la concentration des ions H^+ établit péremptoirement le rôle des ions H^+ sur la position des seuils des bases minérales : Le jeu des seuils rénaux est donc engagé dans la formation de l'ammoniaque au niveau des reins » (Ambard et Schmid).

Pipat semble avoir démontré cependant que chez le lapin l'ammoniaque ne joue aucun rôle dans le maintien de l'équilibre acide-base. Le sang de l'artère rénale du lapin n'est pas plus riche en ammoniaque que le sang artériel (Loeb, Atchley et Benedict) quoique le tissu rénal du lapin, tout comme celui des carnivores, libère de l'ammoniaque.

II. — Théorie de Polonowski

Polonowski distingue dans le métabolisme de l'ammoniaque chez les vertébrés :

a) *L'ammoniogenèse* tissulaire (libération d'ammoniaque au niveau des tissus et réintroduction dans des composés ammoniacaux). Embden et Parnas ont montré la formation d'ammoniaque dans la contraction musculaire ; le foie, le tissu nerveux, la rétine forment de l'ammoniaque.

b) *L'ammoniophanérèse* : dédoublement enzymatique de ces compo-

sés intermédiaires avec libération de NH^3 (Polonowski, Boulanger et Bizard).

c) *L'ammoniurie* : élimination des sels ammoniacaux.

Si l'ammoniaque est chez les mammifères le déchet normal du métabolisme azoté, il n'en est pas le terme habituel d'excrétion. L'ammoniaque a une toxicité trop grande pour pénétrer dans l'organisme là où une élimination rapide et directe n'est pas possible.

Elle disparaît rapidement presque aussitôt formée, soit par transformation en urée (en utilisant l'ornithine comme catalyseur et l'arginine comme composé intermédiaire), soit aussi en donnant naissance à d'autres composés *ammoniogènes* sur la nature desquels on n'est pas encore fixé et aux dépens desquels s'effectue l'ammoniophanérèse.

L'ammoniophanérèse n'est pas spéciale au rein, Polonowski, Bizard et Boulanger la retrouvent dans le pancréas.

Le rôle du rein serait double :

a) *Rôle d'ammoniophanérèse* : qui ne lui est pas exclusif (foie, pancréas), Bargeton décrit une ammoniophanérèse pulmonaire ;

b) *Rôle d'excrétion d'ammoniaque* : qui lui appartient en propre.

Ammoniophanérèse. — Patey et Holmes, sur des coupes de reins maintenus en survie constatent en aérobiose trois fois plus d'ammoniaque (0,12 pour 0,045) qu'en anaérobiose. Le cyanure de potassium est sans influence sur la libération normale d'ammoniaque, mais diminue celle qui est due à l'addition de glycocolle ; lorsque le rein est altéré (urane), la formation d'ammoniaque est très diminuée.

Krebs montre que le tissu rénal contient une amino oxydo desaminase.

A la suite d'injection intraveineuse d'une solution d'alanine racémique, Polonowski, Bizard, Boulanger observent une augmentation considérable du taux d'ammoniaque dans la veine rénale par rapport au taux déjà légèrement augmenté de l'ammoniémie artérielle.

Bornstein et Budelmann obtiennent *in vitro*, en maintenant le rein survivant par la méthode de Stansky, une formation d'ammoniaque de 0 mgr. 189 par heure et par gramme de rein. Le glycocolle peut être utilisé pour sa production.

Embden et Schumacher, dans le rein normal traité par l'air liquide, constatent que la teneur de NH^3 est de 20 milligrammes par kilogramme. Le tissu, en 2 heures à 37° avec une solution de bicarbonate de soude, s'enrichit en ammoniaque (jusqu'à 180 milligrammes par kilogramme), cette NH^3 se forme pour 60 o/o aux dépens de l'acide adenosine phosphorique des muscles. En traitant le rein par l'urane, la cantharide, il y a diminution de l'ammoniophanérèse.

L'ammoniophanérèse ne paraît pas influencée, pour Polonowski, par des variations légères de la réserve alcaline ou du *pH* sanguin. L'injection d'acide lactique ou de bicarbonate de soude ne semble ni augmenter ni diminuer la différence de concentration dans l'artère et la

veine rénale. Il n'en est plus de même lors d'une variation plus importante du *pH* qui, lésant la cellule rénale, entraîne considérablement la libération diastasique de NH^3.

Polonowski, Boulanger et Bizard constatent une augmentation du débit horaire de l'ammoniaque à la suite d'injection intramusculaire d'insuline et d'adrénaline ; les deux hormones provoquent de l'acidose par des mécanismes différents. L'alcalose locale unilatérale produite par injection de solution alcaline diminue la concentration et le débit de l'ammoniaque par le rein.

Quand le taux de l'acide injecté est trop élevé il y a inhibition de la réaction enzymatique désaminante, d'où peut-être l'hypoammoniurie de certaines néphrites.

Les précurseurs de l'ammoniaque dans le rein sont mal connus.

En tous cas elle ne se formerait pas aux dépens de l'urée comme le veulent Ambard et Schmid, Bollmann et Mann. Ambard pensait que l'HCl injecté à un carnivore se combinait avec le bicarbonate de soude du sang pour donner du NaCl. Le Cl serait éliminé en grande quantité, le Na inemployé resterait dans le rein, entrerait en contact avec l'urée pour former de l'ammoniaque. Celle-ci se combinerait avec Cl et il y aurait élimination de chlorhydrate d'ammoniaque.

Parnas et Heller, H. Bénard et Justin Besançon, Rehberg et Blem, Krebs, Polonowski nient cette origine aux dépens de l'urée.

L'origine *adénylique* d'une partie de l'ammoniaque urinaire avait été supposée par Embden et Schuhmacher, Parnas. Krebs s'élève contre cette hypothèse, il estime que les acides aminés sont les seuls précurseurs de l'ammoniaque urinaire (Nash et Benedict, Bornstein et Bundelman, Patey et Holmes, Fredericq, Milheiro et Melon).

Krebs a montré qu'un rein humain de 60 grammes, pouvant former par milligramme de tissu sec et par heure, 0 mgr. 0038 d'ammoniaque est capable de libérer 238 milligrammes de NH^3 par heure, quantité qui dépasse de beaucoup les plus fortes ammoniuries des acidoses diabétiques (200 milligrammes) et qui rend amplement compte de l'élimination normale de 10 à 40 milligramme d'ammoniaque par heure.

Polonowski fait remarquer qu'il en est certainement autrement de l'ammoniaque autolytique en partie issue de l'acide adénylique et probablement aussi d'un autre composé ammoniogène comme l'indique l'action différente de KCN sur l'ammoniogenèse tissulaire avec ou sans addition d'acide aminé.

Pour Markert, le lieu de formation de l'ammoniaque serait le glomérule. Il s'agit là d'une hypothèse difficile du reste à admettre.

Ammoniurie. — L'excrétion d'ammoniaque par le rein constitue une de ses propriétés spécifiques.

Le poumon n'en élimine pas (Magnus, de Frisco, Polonowski, Bizard et Boulanger) ou à peine. La sueur pourrait, d'après Talbert, Finklo et Kalbsuki, éliminer un peu d'ammoniaque ; la concentration en ammo-

niaque varierait en raison contraire de l'urée, augmenterait avec le travail et oscillerait entre 0 mgr. 04 et 0 mgr. 35 par centimètre cube de sueur alors que le taux de l'azote uréique est quatre à cinq fois plus grand.

L'ammoniurie est liée :

a) d'une part à la concentration sanguine des composés ammoniogènes (acides aminés, acide adénylique, etc.), elle est peut-être aussi influencée par le *p*H du milieu intérieur ;

b) d'autre part à la quantité de radicaux acides que les reins ont à éliminer. Elle est forcément en relation avec l'ammoniophanérèse.

Le débit ammoniacal croît d'une façon générale avec la diurèse (Rafflin, Polonowski et Boulanger). Cependant la section unilatérale du nerf splanchnique, chez le chien qui est suivie d'une polyurie localisée au rein correspondant, ne s'accompagne pas d'une augmentation du débit de l'ammoniaque (Marshall et Crane).

Polonowski, Bizard et Boulanger ont constaté que le débit ammoniacal ne subit aucune augmentation quand la polyurie est de cause purement locale et est conditionnée par la simple dilatation des vaisseaux rénaux, alors que l'hyperammoniurie ne fait jamais défaut lorsqu'on accroît la diurèse par des injections de solutions hyper ou isotoniques.

Il faut distinguer dans le rôle du système nerveux, les influences vaso-motrices des influences excito ou fréno-sécrétoires.

Les premières provoquent des modifications de la diurèse qui ne retentissent pas sur l'ammoniurie.

Pour les secondes, il y a certainement diminution de fonctionnement du rein ; mais cette diminution intéresserait l'ammoniogenèse et non l'excrétion d'ammoniaque ; un rein énervé qui élimine autant d'ammoniaque qu'un rein sain, excrète aussi bien que ce dernier l'ammoniaque exogène introduite artificiellement dans la circulation générale (Polonowski, Bizard et Boulanger). La formation d'ammoniaque serait, d'après Ellinger et Hirt, comme la concentration en ions H^+ et l'élimination des acides et des phosphates, sous la dépendance des nerfs rénaux inférieurs.

En résumé. — Le rein possède vis-à-vis des acides aminés (mais pas vis-à-vis de l'urée) un pouvoir diastasique désaminant qui se traduit par une augmentation du taux d'ammoniaque de la veine rénale par rapport à celui de l'artère. Cette réaction est réversible. Le pouvoir désaminant du rein est supérieur à poids égal à celui du foie.

Le rein excrète l'ammoniaque ainsi formée : quand il est altéré (néphrite) il ne l'excrète pas (hypoammoniurie) (Markett, Polonowski et Boulanger).

Expérimentalement la quantité d'ammoniaque formé est indépendante de la lésion ; on peut donc dire que dans les néphrites, la baisse de l'ammoniurie ne correspond pas nécessairement aux troubles de l'ammoniophanérèse, à une baisse d'action diastasique, car elle peut être

due simplement à un défaut d'excrétion avec rétention (réaction réversible diastasique).

Il est possible, mais non encore démontré, que certaines altérations rénales provoquent une baisse de l'action diastasique (expérience de Krebs dans la tuberculose rénale).

La rétention d'ammoniaque précède dans les néphrites la rétention uréique.

LES TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE EN CAS DE FONCTIONNEMENT ANORMAL DES REINS

Le rôle, de toute première importance, du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique du sang, laisse prévoir l'apparition de phénomènes d'acidose ou d'alcalose lorsque le rein ne fonctionne pas normalement (1). On ne retrouve cependant pas de corps acétoniques dans l'urine, seuls quelques auteurs avec Noorden admettent cependant le contraire.

Von Jaksh, dès 1888 (2), pour Dautrebande, fut le premier à signaler un état d'acidose au cours des néphrites. Straub et Schlaeyer (3), Porges et Leimdorfer (4), Poulson et Ryffel, Kreiblich et Rolly, Hœsslin, Fischer, Martin Sellards, étudient le phénomène auquel Peabody (5) en 1914 consacre un très important mémoire. Palmer et Henderson (6), Whitney, Chace et Myers (7) publient sur ce sujet d'intéressants travaux. Rathery et Bordet signalent l'abaissement du CO^2 alvéolaire dans une néphrite azotémique. Desgrez, Bierry et Rathery (8) insistent sur ce fait qu'il faut séparer acidose et acétonurie : qu'il peut exister une acidose chez les néphritiques sans excrétion de corps acétoniques et ils proposent une méthode d'épreuve basée sur les recherches de Sellards. Depuis cette époque l'acidose des néphrites fait l'objet d'un grand nombre de mémoires en France ; nous citerons ceux de Weill et Guillaumin, Jeanbrau, Derrien, Olivier, Cristol, Bonnet, Roque et Delore, Cordier, Frejaville, Blum, Delaville et Caulaert, Ambard, etc.

Modes de production des troubles de l'équilibre acido-basique dans les néphrites. — Le rein intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique de trois façons : *a*) par l'excrétion des acides ; *b*) par les tam-

(1) *Presse méd.*, 1926, p. 1571.
(2) *Pathol. of metabolism.*, Londres, 1907.
(3) *Zeitschrift f. klin. med.*, 1888.
(4) *Munch. med. Woch.*, 1912, p. 59.
(5) *Zeitschrift f. klin. med.*, 1913.
(6) *Arch. int. med.*, 1914.
(7) *J. biol. chem.*, 1915.
(8) *Acad. Sciences*, juillet 1927.

pons et notamment les phosphates ; *c)* par l'ammoniaque. L'un quelconque de ces facteurs peut se trouver en défaut.

a) ***Excrétion des acides.*** — Le rein normalement excrète certains acides organiques en nature. Quant aux acides minéraux, ils ne sont éliminés que saturés par des bases ; ce mécanisme peut se trouver troublé dans les néphrites.

L. Blum et ses collaborateurs Delaville et Van Caulaert ont insisté sur les troubles d'excrétion des ions Cl et Na dans les néphrites (1). Ils distinguent : 1° les néphrites avec rétention de Cl, *rétention chlorurée sèche ;* le chiffre de Cl normal du sang est 3 gr. 5 à 3 gr. 6, il peut alors s'élever à 4 grammes et à 4 gr. 8, et *exagération d'élimination de Na ;* on constate de l'*hyponatrémie* (au lieu de 3 gr. 40 par litre, on note un abaissement pouvant aller jusqu'à 2 gr. 40) : d'où *acidose par hypoalcalose et hyperacidité* et 2° les néphrites avec rétention surtout de Na (*alcalose*), la sécrétion du sodium est plus diminuée que celle du chlore. Le va-et-vient du chlore et du Na entre les urines et le sang expliquent les modifications de l'équilibre acido-basique.

Cependant un autre facteur doit entrer en jeu ; car on peut constater que les chiffres exprimant l'état de la réserve alcaline ne correspondent pas toujours aux disproportions trouvées entre Na et Cl dans le sang (2). L. Blum admet que les protéines du sang doivent jouer un rôle. Or celles-ci sont dans les néphrites viciées *quantitativement* et *qualitativement ;* plus la quantité d'albumine est forte, plus son rôle de tampon doit se manifester. Quant à la qualité des albumines, parfois « leurs propriétés semblent changées au point que cette fonction de tampon n'est plus remplie » ; les protéines du sang ont pris le « caractère acide ».

L. Blum signale par exemple que dans certaines néphrites le Cl du sang qui normalement est entièrement ultra-filtrable devient en partie non ultra-filtrable.

Dans le sang l'ajustement de CO^2 à l'état de bicarbonate au CO^2 dissous se réalise essentiellement par le jeu de la sécrétion rénale ; quant au taux du CO^2 dissous dans le sang il est conditionné par le CO^2 alvéolaire. Or la régulation de la teneur de l'air alvéolaire en CO^2 est fonction de la ventilation pulmonaire. Ceci une fois posé, L. Ambard admet que l'intensité de la ventilation pulmonaire est réglée par la charge des centres nerveux en HCl.

L. Ambard (3) distingue deux variétés de rétention du chlore :

L'une : *rétention avec hydratation.* C'est une rétention de chlorure

(1) *Soc. biol. Strasbourg*, 12 juin-10 juillet 1925 ; *Acad. Sciences*, avril 1925 ; *Presse médicale*, mai 1925.

(2) A ce sujet, L. Blum et ses collaborateurs font remarquer que ces anomalies apparentes proviennent souvent mais non toujours d'erreurs de technique, parce qu'on n'a pas tenu compte des variations de l'hydrémie sanguine.

(3) AMBARD (Soc. Bio. Hop., 28 janvier 1927). *Journ. of biol. Chem.*, 1917, p. 52.

de sodium localisée dans l'eau des tissus ; elle a été décrite par Widal et ses élèves et ne s'accompagne pas d'acidose ;

L'autre : *rétention sèche*. C'est une rétention chlorée avec hyponatrémie ; elle serait due à la combinaison des albumines avec l'acide chlorhydrique (chlorhydrate de protéine), elle ne s'accompagne pas d'œdème, mais présente des troubles de la réserve alcaline.

Si ces troubles sont inconstants dans la néphrite avec azotémie cela proviendrait des teneurs différentes en HCl du sang et des tissus (tenant souvent au régime suivi) ; un chiffre élevé en HCl amenant une chute de cette réserve ; un chiffre bas une non-modification ou même une élévation.

b) **Phosphates.** — L'étude des phosphates dans les néphrites et dans l'acidose a donné des résultats assez contradictoires.

Fleischer, en 1881, conclut à une rétention du phosphore chez les néphritiques. V. Noorden et Ritter, Moraczewski font remarquer que dans les néphrites la rétention du phosphore peut parfois faire défaut, son élimination se montrant souvent variable et parfois même normale.

Greenwald (1915) constatait une augmentation du phosphore minéral dans les néphrites ; ses recherches sont confirmées par Marriott et Howland, Marriott et Haessler, Denis et Minot, Fetter, de Wesselow, Myers, Kay, Barker et Kirk, M. Labbé et M. Fabrykant.

Marriott et Howard, dans la néphrite chronique, ont dosé jusqu'à 230 milligrammes de phosphore minéral o/oo. Brain, Kay et Marshall donnent comme moyenne : phosphore plasmatique : normal : 45 milligrammes o/oo (1) ; néphrites : 73.

Salversen et Linder, Denis et Hobson, Boyd, Courtney et Mac Lachlan retrouvent cette hyperphosphatémie fréquemment dans les néphrites et de Wesselow pense qu'elle serait à la base de l'acidose néphritique.

1° Fetter (2) étudie les phosphates totaux et les phosphates inorganiques. Les phosphates totaux ne varient dans les néphrites que s'il y a de l'acidose. Dans ce cas, les phosphates totaux peuvent être soit en excès, soit en déficit.

La concentration urinaire des phosphates totaux et leur débit par 24 heures sont normaux chez les néphritiques sans acidose ; ils sont toujours abaissés en cas de néphrite avec acidose, que la quantité des phosphates totaux du sang soit élevée ou basse.

L'exagération des phosphates dans le sang proviendrait d'une accumulation de phosphates acides par manque de sécrétion rénale.

Les phosphates *seraient abaissés* dans le sang lorsque chez les acidosiques néphrétiques, l'ammoniaque cesse d'être excrétée en quantité suffisante : l'organisme utilise alors au maximum les phosphates pour

(1) En phosphore minéral pour 1.000 centimètres cube.
(2) *Arch. int. med.*, 1923.

l'excrétion des acides. Cependant Fetter insiste sur ce fait que dans les deux éventualités, la concentration urinaire de ce sel est faible.

2° Dans la néphrite avec acidose, il y a toujours accroissement des phosphates inorganiques dans le sang que les phosphates totaux soient en excès ou en déficit.

3° Quant au rapport entre les phosphates totaux et les phosphates inorganiques il oscille normalement aux environs de 9 ; dans les néphrites avec acidose il s'abaisse toujours (4 en moyenne) ; il reste normal s'il n'y a pas d'acidose.

Cette opinion est contredite par une série d'auteurs.

Marriott et Howland ne retrouvent pas constamment l'hyperphosphatémie dans l'acidose néphritique. Denis et Minot ne trouvent aucune relation définie entre l'état de phosphore plasmatique et la réserve alcaline. Boyd, Courtney et Mac Lachlan notent une élévation de la phosphatémie sans acidose ; elle ne constitue pour eux qu'un phénomène secondaire et n'a pas de rapport avec l'acidose ; de Wesselow considère l'hyperphosphatémie comme un indice certain de gravité ; Schmitz, Rohdenburg et Myers confirment cette opinion et Byrom et Key estiment qu'on doit considérer comme graves les cas de néphrite dépassant 80 milligrammse de phosphore minéral o/oo. Cette opinion n'est pas partagée par M. Labbé et Fabrykant.

Schmitz, Rohdenburg et Myers estiment que si dans les néphrites la réserve alcaline peut se trouver abaissée même en l'absence d'hyperphosphatémie, l'augmentation du taux du phosphore minéral sanguin entraîne une chute de la réserve alcaline.

Les anomalies du phosphore sanguin ne se bornent pas à la fraction normale rénale. Erben note une augmentation et plus souvent une diminution de la lécithine. Kimura et Stepp de l'hypolécithinémie, Greenwald de l'hyperlécithinémie. Pour Bloor, cet accroissement du phosphore lipoïdique porte surtout sur les globules rouges, la lécithine est normale ou absente dans le plasma.

De même, Brain et Kay, Oser et Karr notent les uns de l'élévation, les autres de l'abaissement du phosphore lipidique surtout dans les globules. Heinelt et Seidel trouvent des taux normaux.

M. Labbé et Fabrykant notent une augmentation du phosphore total sanguin ; le phosphore minéral restant inchangé.

D'une façon générale cependant, on peut conclure que « la réserve en phosphates de l'organisme est attaquée au cours des néphrites avec acidose » (Dautrebande).

e) ***Ammoniaque.*** — Le rein ne peut plus fabriquer l'ammoniaque en quantité suffisante. Contrairement à ce que l'on pensait autrefois, il n'y a pas dans l'urémie augmentation sensible de l'ammoniaque du sang.

Hugounenq et Florence ont cependant dans un cas de néphrite aiguë

trouvé le chiffre considérable de 0 gr. 34 ; ils considèrent le fait comme une exception.

En cas d'altération rénale, cette fonction ammoniacale du rein, qui permet à l'organisme d'économiser soude et potasse, est déficiente ; nous avons vu que L. Blum estime que le rein perd dans certains cas la faculté de retenir le Na, on s'explique alors d'après la théorie d'Ambard et Schmid la non-formation d'ammoniaque.

Palmer et Henderson (1) ont constaté que le rapport $\frac{\text{acides titrables}}{\text{ammoniaque}}$ qui normalement est très fixe (0,85) subit des oscillations considérables chez les néphritiques : tantôt très élevé, tantôt très bas ; cela indiquerait que le mécanisme d'élimination des acides ou de l'ammoniaque est troublé. La chute de la réserve en phosphates du sang peut influer sur le rapport $\frac{\text{acides titrables}}{NH^3}$; l'abaissement de ce dernier pouvant être dû jusqu'à un certain point à l'épuisement de la réserve dont dispose l'organisme pour éliminer les acides autres que ceux entrant en combinaison avec l'ammoniaque (J. B. S. Haldane).

On ne peut admettre qu'il existe un rapport entre le degré de l'acidose et l'excrétion de l'ammoniaque seule ou des acides seuls. Par contre, il en existerait un entre le degré de l'acidose et le débit combiné des acides et de l'ammoniaque.

Dautrebande fait remarquer avec Peabody que dans certaines conditions (carence phosphorée) il n'y a pas impossibilité absolue à ce qu'il existe simultanément une acidose profonde dans le sang et une faible concentration d'acide dans les urines. Les deux phénomènes (défaut d'excrétion ou de fabrication d'ammoniaque, et défaut d'excrétion des phosphates) peuvent évidemment exister à la fois.

Ambard insiste sur ce fait (2) que, pour lutter contre l'acidose, l'organisme a besoin de pouvoir former de l'ammoniaque, or pour qu'il en soit ainsi, il est indispensable qu'il existe dans le sang un certain taux d'urée ; si le chiffre d'urée s'abaisse par trop, il en résulterait des phénomènes d'acidose. On s'expliquerait ainsi que chez certains néphritiques on constate des phénomènes d'acidose avec des chiffres d'urée faible. On en pourrait conclure, *théoriquement* (3) avec Ambard, qu'il pourrait y avoir intérêt à fournir de la viande à ces néphritiques, ou tout au moins de l'urée pour leur permettre de fabriquer de l'ammoniaque.

Nous avons vu que Polonowski et ses élèves, tout en n'admettant pas comme le veut Ambard, le rôle exclusif du *pH* dans le dédoublement

(1) *Journ. of biol. chem.*, 1913-1917.

(2) *Presse méd.*, 1926, p. 1571.

(3) Dans la pratique, il est possible que l'administration d'urée chez ces malades soit contre-indiquée, car d'autres phénomènes peuvent intervenir peut-être ; la question mérite d'être approfondie.

du composé ammoniacal au niveau du rein, acceptent cependant le rôle de l'ammoniaque pour le maintien de l'équilibre acido-basique des tissus.

Une des causes les plus importantes de la diminution anormale de l'ammoniurie dans les affections rénales serait l'insuffisance du pouvoir diastasique désaminant du rein lésé, les dosages d'ammoniaque libérée par des poids égaux de tissus de reins tuberculeux étant plus élevés lorsqu'on prend des parties saines que des parties malades (Krebs).

La séparation de l'élimination ammoniacale des deux reins révèle toujours une diminution de l'ammoniurie du côté du rein malade (Gérard et Polonowski).

MANIFESTATIONS CLINIQUES RELEVANT DE CE TROUBLE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

L'acidose se rencontrerait plus particulièrement dans les néphrites sans œdème en cas de rétention chlorurée sèche (L. Blum) (1). Certains symptômes sont-ils plus particulièrement sous sa dépendance? La dyspnée de Cheyne-Stokes ne semble pas relever de l'acidose (Ambard, Merklen, Froelich et Schmid); on retrouverait plutôt dans celle-ci de la dyspnée à type de Kussmaul comme dans le diabète (Straub et Schlaeyer, Cordier et Delore, M. Labbé (2), Achard (3), Rathery). Il est difficile à l'heure actuelle de faire la part exacte des symptômes qui reviennent soit à l'intoxication acide, soit à l'alcalose, soit aux autres troubles relevant du fonctionnement rénal.

On a mis sur le compte de l'acidose, la somnolence (Howell, Mouriquand et Cornet), le délire (Weil et Guillaumin), les vomissements. Delore (4) admet que la mort brusque peut relever de l'acidose.

L. Blum (5) pense que l'urémie serait due à la rétention de corps inorganiques que le rein normal extrait. Il en résulterait une dysminéralisation tissulaire qui agirait sur les colloïdes et en particulier sur les albumines. L'acidose ou l'alcalose ne seraient qu'un des effets de cette dysminéralisation, mais ne seraient pas la cause proprement dite de l'urémie qui pourrait survenir sans qu'il y ait acidose.

Chabanier et Mlle Lebert (6) ont à l'opposé des auteurs précédents considéré l'abaissement de la réserve alcaline comme indépendante de l'insuffisance rénale proprement dite, et comme relevant d'une hyperproduction extra-rénale de valences acides.

(1) Blum et Caulaert. *Soc. éd. hôp.*, juin-juillet 1925; Caulaert. *Strasbourg médical*, 5 décembre 1925.
(2) *Soc. méd. hôp.*, juin 1925.
(3) *Soc. méd. hôp.*, juillet 1925.
(4) *J. méd. Lyon*, novembre-décembre 1924.
(5) *Soc biol.*, juillet 1925.
(6) *Congrès Nancy*, 1925.

Chace et Myers (1) proposent l'administration des alcalins pour combattre l'acidose dans les néphrites aiguës. Cette thérapeutique semble sans effet dans les néphrites chroniques. Du reste la thérapeutique alcaline ne doit pas aller jusqu'à l'alcalinisation de l'urine mais simplement jusqu'à sa neutralisation, sinon l'alcalinité urinaire déterminerait une hyperacidité de la cellule sécrétrice rénale, d'où augmentation de son altération.

Michaud, Rossier et Mercier auraient par contre obtenu de bons résultats de la médication alcaline dans l'acidose de la néphrite mercurielle aiguë.

MODES DE RECHERCHE ET ÉVALUATION DE L'ACIDOSE DANS LES NÉPHRITES

On peut caractériser l'acidose dans les néphrites par différents procédés :

1° *La recherche de la réserve alcaline.* — Ce mode de recherche est le moyen le plus commode et le plus sûr.

Nous rappellerons que la baisse de la réserve alcaline n'est pas d'une façon absolue caractéristique de l'acidose.

Dans l'*acidose gazeuse*, on constate une augmentation des bicarbonates. Celle-ci peut résulter d'un triple mécanisme : excrétion d'acides par les reins, ou rétention d'alcali par suite du trouble rénal, ou enfin passage d'alcali des tissus vers le sang. Inversement dans l'*alcalose gazeuse*, on peut voir survenir un abaissement du bicarbonate relevant d'un triple mécanisme analogue au précédent : passage de bicarbonate dans les urines ; rétention d'acides par les reins ; passage d'alcali du sang vers les tissus (Henderson et Haggard).

Par contre, dans l'acidose non gazeuse, la réserve alcaline est abaissée, or, dans les néphrites, sauf en cas de complications pulmonaires surajoutées, il s'agit le plus souvent d'acidose non gazeuse. Delore (2), Cordier et Delore (3), Fréjaville (4), notent l'abaissement de la réserve alcaline au cours de certaines néphrites.

2° *L'abaissement du pH sanguin.* — Cullen a trouvé dans un cas de néphrite un chiffre de *p*H sanguin parmi les plus bas qui aient été signalés : 6,95 (Dautrebande). Mais ces modifications du *p*H sont assez rares.

3° *L'abaissement du pH urinaire* (Palmer). — Il faut observer le *p*H à jeun le matin et pendant plusieurs jours et se rappeler que chaque

(1) *J. of the Am. Med. Assoc.*, 6 mars 1920.
(2) *Arch. mal. reins et org. génit.-urin.*, 1925.
(3) *Soc. méd. hôp.*, Paris, 1925 ; *XVIIIe Congrès français méd.*
(4) *Thèse Lyon*, 1925.

individu a un pH qui lui est propre. En général l'examen du seul pH n'a pas de valeur.

Fischer note que c'est dans les néphrites aiguës qu'on constate dans l'urine la concentration la plus élevée en ions H ; le pH aurait alors un certain intérêt pronostique ; l'auteur fait dépendre l'œdème et l'albuminurie de l'augmentation de la concentration intracellulaire en ions H ; l'inhibition de la sécrétion serait le résultat de l'altération de la capacité d'hydratation des colloïdes tissulaires.

Jeanbrau et Cristol (1) insistent sur ce fait que la concentration en ions H de l'urine se rapproche d'autant plus de celle du sang que les reins sont plus lésés. A la suite d'ingestion d'acide phosphorique le rein normal augmente sa concentration en ions H, le pH urinaire s'abaisse.

Si on veut comparer l'état fonctionnel des deux reins, on peut utiliser la recherche du pH : celui-ci est identique normalement dans les deux reins et s'abaisse notablement après ingestion d'acide. S'il existe des lésions unilatérales, le pH urinaire le plus élevé correspond au rein malade. Sous l'influence de l'ingestion d'acide phosphorique, le pH du rein malade change peu.

4° *L'épreuve de l'ammoniurie provoquée* (Derrien, Olivier, Jeanbrau, Cristol, Bonnet (2)). — L'ingestion d'un acide minéral, comme l'acide phosphorique, provoque une hyperammoniurie sans baisse de la réserve alcaline du sang. Cette hyperammoniurie fait défaut si le rein est lésé ; on peut également utiliser cette méthode pour comparer l'état des deux reins ; les reins normaux réagissent de la même façon des deux côtés.

Le premier degré de l'acidose rénale se traduirait pour Bonnet (3) par une insuffisance de la fonction ammonio-productrice ; ce ne serait que secondairement qu'apparaîtrait la baisse de la réserve alcaline.

Par administration de chlorure d'ammonium (0 gr. 15 par kilogramme) à des sujets sains ou brightiques, Magnus, Lévy, Markert, Polonowski et Boulanger notent des modifications profondes de l'ammoniurie chez les néphritiques (hypoammoniurie avec augmentation de l'acidité réelle de l'urine).

5° *La tension de l'acide carbonique alvéolaire.* — A la condition qu'il n'existe pas de troubles graves de la circulation (Straub et Schlaeyer, Porges, Leimdorfer, Rathery et Bordet). Cette diminution est inconstante (Peabody).

6° *Le coefficient de rétention du bicarbonate de soude ingéré.* — Dans l'acidose non gazeuse, on s'aperçoit que la dose de bicarbonate à faire ingérer pour rendre les urines alcalines est très différente de l'état normal ; 5 à 10 grammes chez le sujet normal rendent les urines alca-

(1) *Congrès Assoc. franç. urologie*, octobre 1924.
(2) *Thèse Montpellier*, 1925.
(3) *C. R. Acad. Sciences*, 10 juillet 1922.

lines au tournesol. Le phénomène avait été vu dans le diabète par Wagner, Levy, L. Blum, Hœsslin, Ficher. Sellards constatait que chez des néphritiques il fallait parfois donner jusqu'à 100 grammes de bicarbonate de soude pour obtenir l'alcalinité urinaire.

Henderson et Palmer, Palmer et Van Slyke, Palmer, Salvesen et Jackson imaginèrent une méthode basée sur les modifications du *p*H urinaire après l'ingestion d'une certaine dose de bicarbonate de soude. Cette technique critiquée par Marshall a été reprise et modifiée par Desgrez, Bierry et Rathery de la façon suivante :

On fait absorber au sujet à jeun (sans bicarbonate de soude pendant 5 jours au moins) 4 grammes de bicarbonate de soude en deux fois à 1/4 d'heure d'intervalle dans 200 centimètres cubes d'eau. On avait d'abord fait uriner le matin à 6 h. 30, on recueille l'urine de 6 h. 30 à 8 h. 30, puis on fait ingérer le bicarbonate et on recueille les urines d'heure en heure après l'ingestion. On suit sur ces échantillons les variations du *p*H urinaire et de l'acide carbonique.

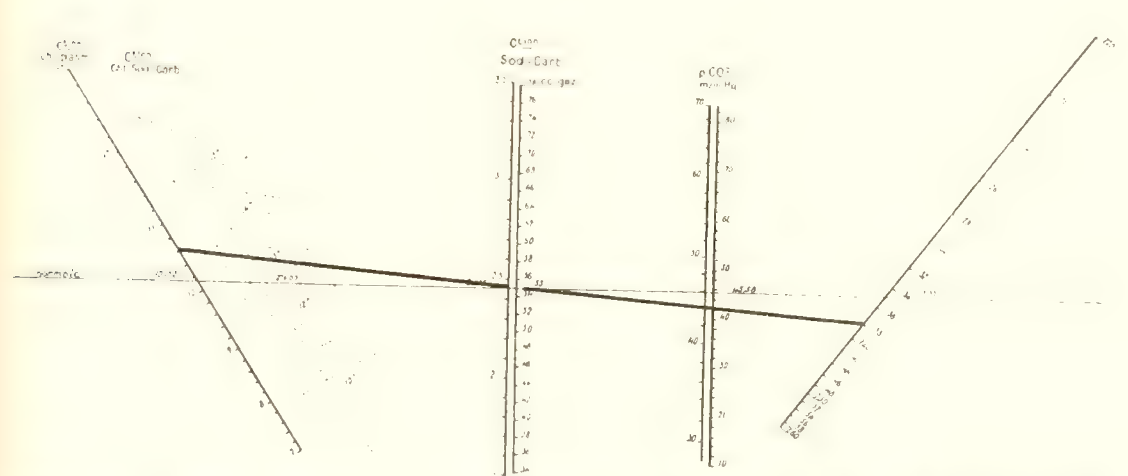


Fig. 30. — *Nomogramme de Lescœur* représentant graphiquement la caractéristique physico-chimique d'un sujet en fonction de la pression du CO^2 alvéolaire, de la R. A., du *p*H et du Cl sanguin plasmatique.

On dira que l'organisme a réagi à l'ingestion de bicarbonate de soude, lorsqu'on observera une réduction de l'acidité ionique urinaire égale ou supérieure à six fois sa valeur initiale H dans les 5 heures suivant l'ingestion du bicarbonate.

Chez le sujet normal, au bout d'une heure, on observe en général une réponse traduite par un changement notable dans les chiffres initiaux. Il n'en est pas de même en cas d'acidose.

Cette dernière épreuve serait particulièrement sensible. Elle aurait permis à Bierry, Rathery et Sigwald de déceler l'acidose alors que la réserve alcaline était presque normale.

7° Walter Palmer considère le rapport $\frac{\text{acidité libre}}{\text{acidité totale}}$ comme l'indice de capacité du rein à éliminer les acides.

Ce rapport serait très altéré dans les néphrites dites glomérulaires pour Walter Palmer. Nous ne pensons pas du reste qu'on doive admettre l'existence de ces néphrites glomérulaires ; une pareille division des néphrites ne correspondant pas pour nous à la réalité des faits constatés.

Nomogramme de Lescœur. — M. Lescœur (1) à la suite des travaux d'Ambard, Henderson, Van Slyke, Wu, Mac Lean, a appliqué aux phénomènes d'équilibre physico-chimiques sanguins la méthode nomographique. Cette méthode lui a permis de constituer, au moins en ce qui concerne les relations entre l'équilibre chloré érythro-plasmatique et les éléments des équilibres acido-basiques *p*H sanguin, réserve alcaline et pression du gaz carbonique alvéolaire, un nomogramme ; sur *les axes* de celui-ci il est facile de lire, l'état normal étant représenté par une droite, les perturbations apportées par les troubles d'une des variables. Il a pu ainsi faire des essais de classification des différents états d'acidose et de leur compensation par réaction des autres équilibres de l'organisme (fig. 30).

II. — SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE

La quantité d'acide hippurique éliminée en 24 heures par l'urine d'un adulte recevant une alimentation normale est de 0 gr. 70, mais elle peut atteindre 2 grammes et plus avec un régime riche en fruits et en légumes. Le bœuf en élimine 150 grammes par jour.

Wœhler a noté que l'acide benzoïque ingéré reparaît dans l'urine sous la forme d'acide hippurique.

Bunge et Schmiedeberg (2) ont montré que chez le chien l'acide hippurique se forme dans le rein qui en fait la synthèse avec l'acide benzoïque des aliments et le glycocolle de l'organisme. Quand on injecte de l'acide benzoïque et du glycocolle dans le sang d'un chien chez lequel on a supprimé toute circulation dans le rein, on ne retrouve dans le sang, le foie, le muscle de l'animal que de l'acide benzoïque et pas d'acide hippurique.

Si on perfuse le rein de chien avec du sang additionné d'acide benzoïque, le sang de la veine rénale ou le liquide qui s'écoule par l'uretère,

(1) M. Lescœur. *Représentation graphique de la caractéristique physico-chimique à l'organisme à l'état normal et dans les états pathologiques.* Masson et Cie, 1934.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1876, Bd. VI, p. 233.

contiennent de l'acide hippurique ; ils en renferment encore plus, si on a ajouté à la fois de l'acide benzoïque et du glycocolle.

La perfusion du rein avec le glycocolle seul ne provoque pas la formation d'acide hippurique.

Si on n'ajoute que du glycocolle, on n'obtient pas les modifications précédentes ; ce corps ne joue du reste que le rôle accessoire de copule, le véritable excitant électif de la synthèse hippurique est le radical aromatique.

Si le sang perfusant est saturé de CO, rien ne se produit plus (Hoffmann) ; par contre, le simple sang laqué suffit pour provoquer la synthèse (Munk).

La synthèse de l'acide hippurique est sous la dépendance de la concentration acide des humeurs (A. Desgrez et Adler, C. E. Koch). Chez les herbivores, l'étendue de l'excrétion de l'acide hippurique est relativement indépendante de l'acidité et de l'alcalinité de l'urine du moins pour des *p*H compris entre 5,5 et 8,2.

Chez le chien, l'abaissement du *p*H entraîne une réduction très importante de la synthèse ; par exemple l'injection sous-cutanée de 2 grammes de benzoate de soude détermine l'apparition dans l'urine de 848 milligrammes pour un *p*H 6 et de 1.145 milligrammes pour un *p*H 7,4.

Chez les carnivores, l'abaissement du *p*H retentit donc très rapidement sur le pouvoir de synthèse du rein ; cette acidification des urines n'entraîne pas une rétention de l'acide benzoïque car la portion qui n'est pas éliminée à l'état d'acide hippurique passe dans les urines à l'état d'acide benzoylglycuronique (C. E. Koch).

Le tissu rénal dont les cellules ont été détruites par trituration ne produit plus, en présence de sang oxygéné, la synthèse ; de même la quinine qui lèse la cellule, l'empêche également. Bunge et Schmiedeberg pensaient dès lors que cette synthèse constituait une propriété de la cellule rénale vivante.

Abelous et Ribaut ont montré qu'on pouvait obtenir le phénomène avec des macérations de rein, à condition d'utiliser non plus l'acide benzoïque, mais l'alcool benzylique. L'alcool benzylique, en produisant de l'acide benzoïque, fournit l'énergie nécessaire à la réaction. Wiechowski, en faisant ingérer de l'acide benzoïque, constate qu'une partie de l'azote total urinaire s'élimine sous forme d'acide hippurique.

Chez les oiseaux, après ingestion d'acide benzoïque, se produit une excrétion d'acide ornithurique par synthèse de l'acide benzoïque et de l'ornithine dérivée de l'arginine.

La formation de l'acide hippurique permet de remplacer l'acide benzoïque qui est toxique par un corps qui l'est moins ; elle constitue par conséquent une réaction de défense de l'organisme.

Chez le lapin la dose mortelle d'acide benzoïque est de 1 gr. 7 par kilogramme. Si on injecte en même temps du glycocolle, on peut ren-

dre inoffensives des doses de 2 gr. 3 par kilogramme (Wiener-Wiechowski). Si on n'injecte pas en même temps de glycocolle, l'acide benzoïque est éliminé partie en nature, partie sous forme d'acide benzoylglycuronique.

Bunge et Schmiedeberg avaient obtenu de l'acide hippurique en opérant sur les reins de chien et de cochon ; par contre, la grenouille après double néphrectomie, fabrique de l'acide hippurique. Friedman et Tachau (1) en perfusant le foie du lapin obtiennent la synthèse de l'acide hippurique. Snapper, Grunbaum et Neuberg (2), en perfusant pendant 1 h. 1/2 le rein de chien avec 600 centimètres cubes de sang humain auquel ils ajoutent 1 gr. 5 de glycocolle et 2 gr. 4 de benzoate de soude, retrouvent des cristaux d'acide hippurique dans le sang.

Chez le chien et chez les carnivores, le *tissu rénal est le seul qui dans l'organisme peut effectuer la synthèse de l'acide hippurique* ; chez l'omnivore le fait n'est pas démontré ; chez l'herbivore tous les tissus, et surtout le foie, peuvent en faire la synthèse.

Jaarsveld et Stokvis, Kronecker, Achard et Chapelle, Lewinski, Cappezuoli, Violle, Kingsburg, Morgulis, Pratt et Jahr, Bignami constatent des troubles de l'excrétion de l'acide hippurique dans les néphrites. Normalement, Kingsburg et Lewis estiment qu'après ingestion de 10 grammes de benzoate, on constate au bout de 6 heures une excrétion équivalente d'acide hippurique dans les urines. Après ingestion de 0 gr. 50 d'acide benzoïque, Violle admet que l'excrétion dure 48 heures quand le sujet est au régime lacté. J. Snapper, après ingestion de 5 grammes de benzoate de soude, retrouve une élimination complète en 12 heures. Snapper et Grunbaum (3) pensent que le retard dans l'élimination de l'acide hippurique ne se produit que dans les néphrites avec azotémie ; l'acide hippurique est normalement formé ; le pouvoir de synthèse n'est pas atteint, seul le pouvoir d'excrétion est diminué. Les phénomènes de synthèse seraient dus à une diastase déshydratante.

La fonction de synthèse n'étant pas liée à celle d'excrétion (Snapper) il était difficile de savoir à quoi était dû le trouble d'élimination hippurique. Snapper a montré en dosant l'acide hippurique dans le sang qu'il s'agissait d'une rétention sanguine et non d'une diminution de la fonction de synthèse.

Snapper a montré que le rein pouvait faire la synthèse de l'acide phénacéturique, homologue supérieur de l'acide hippurique.

(1) *Bioch. Zeitsch.*, 1910, t. XXXV, p. 89.
(2) *Biochem. Zeitschrift*, 1924, t. CXLV, p. 40.
(3) *Presse méd. Dec.*, 1926.

III. — ACIDE URIQUE ET UROCHROME

Le rein aurait pour fonction d'accumuler l'acide urique sans le détruire du reste. Folin, Berglund et Derick dosèrent l'acide urique dans le sang de l'artère et la veine rénale après injection d'acide urique. Ils constatent que le taux de l'acide urique diminue très rapidement dans le sang qui sort du rein. Dosant l'acide urique dans l'organe (pour 100 grammes de tissu) ils constatent, 10 minutes après l'injection, 198 milligrammes d'acide urique et 2 h. 1/2 plus tard 3 mgr. 8 seulement ; dans une autre expérience, ils enlèvent le rein 3 minutes après l'injection, il renferme 75 milligrammes d'acide urique, 7 minutes après ils enlèvent l'autre rein, il renferme 45 mgr. 6 ; or un rein normal de chien renferme 1 mgr. 2 à 1 mgr. 4 d'acide urique pour 100 grammes de tissu.

Rangier (voir p. 618) a montré que l'acide urique est uni dans l'urine à l'urochrome qui joue le rôle de solubilisant pour constituer un complexe acide urique-urochrome ; cette conjugaison apparaît comme une nécessité physiologique pour solubiliser l'acide urique qui passe d'un milieu alcalin, le sang, dans un milieu acide, l'urine.

Parmi les produits isolés par Fischer et Zerweck en hydrolysant l'urochrome se trouvent des acides aminés essentiels (Osborne et Mendel), c'est-à-dire des corps apportés par l'alimentation dont l'organisme ne peut effectuer la synthèse. Ces acides aminés, circulant à l'état libre dans le sang, pourraient servir au rein pour faire la synthèse de l'urochrome. On pourrait également admettre que cette synthèse de l'urochrome dans le rein se fait par la transformation d'un peptide élaboré par le foie aux dépens des acides aminés venant directement de la veine porte (1).

(1) *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, t. XVII, p. 502 ; *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 octobre 1931.

IV. — LES FERMENTS SOLUBLES OU ENZYMES DU REIN

On peut définir avec Haldane et Oppenheimer les ferments solubles comme des catalyseurs solubles organiques colloïdaux produits par un organisme vivant.

L'action des ferments est réversible de doublement ⇄ synthèse (Croft, Hill, Bourquelot, etc.).

Une cellule peut produire des diastases différentes suivant son âge, le stade de son évolution ou le milieu dans lequel elle se trouve.

Pour qu'une diastase agisse, il lui faut un milieu déterminé (rôle du *p*H).

Le rein renferme de nombreuses diastases, mais il est très difficile le plus souvent de savoir :

1° Si ces diastases ne proviennent pas d'autres parties de l'organisme et il ne s'agit pas là de *diastases d'emprunt ;*

2° Les modifications de milieu font apparaître des formations très différentes. La macération du rein digéré par la trypsine perd la propriété réductrice et ne garde que son pouvoir oxydant, alors que la privation d'O entraîne l'oxydation et laisse libre la réduction ;

3° De classer chacune de ces actions diastasiques sous des rubriques simples ; car le processus lui-même l'est rarement : l'hydratation, la réduction, l'oxydation, etc., agissent rarement seules et les réactions sont le plus souvent intriquées : *réactions couplées.*

Nous rappellerons la classification des ferments, et nous exposerons les principales fonctions fermentaires du rein.

I. — *LES FERMENTS DU REIN (ÉTUDE ANALYTIQUE)*

Nous emprunterons à Oppenheimer la classification des ferments solubles comprenant : A, les hydrolases ; B, les desmolases.

A. — Hydrolases

Ferments capables de briser une chaîne plus ou moins longue avec fixation d'eau sur les esters.

1° ***Estérases.*** — Ces ferments coupent la chaîne formée par un alcool et un acide : *a*) lipase ; *b*) phosphatase ; *c*) sulfatase ; *d*) tannase ; *e*) chyorophyllase.

Dans le rein, les deux ferments les plus étudiés sont la lipase et la phosphatase.

Lipase. — *Les graisses neutres* peuvent être éliminées par le rein. Cl. Bernard l'avait signalé, Millot l'a démontré à la suite d'une longue étude dans la série animale. D'autre part, G. H. Roger et L. Binet ont prouvé enfin que le rein pouvait détruire les graisses ; il fait disparaître 31 o/o des graisses qu'il renferme. Cette action serait due à un ferment soluble. Verne a retrouvé dans certaines régions du tube urinifère des substances à fonction aldéhydique libérées au cours de la fixation et qui font partie de la dégradation normale des corps gras.

Rona, Petow, Schreiber, Haas et Lasnitzki ont étudié la lipase extraite de la pulpe rénale.

En Amérique, W. E. Levins et S. Gianelli, H. M. Noyes et K. G. Falk ont confirmé les recherches précédentes.

Rona estime qu'en cas de néphrite, cette lipase passe dans le sérum (fait confirmé par Polack).

Achard, Bariety, Codounis et Hadjigeorges (1) ont montré que le sang de la veine rénale contiendrait moins de lipides totaux que le sang de l'artère, mais le phénomène n'est pas constant.

Phosphatase. — La phosphatase a été étudiée par Eichholtz, Robinson et Brull, Rosenfeld, Demuth, H. D. Kay, Brain, Erdman et Kay, Brain, Kay et Marshall, Neuberg.

Le *p*H optima d'action est compris entre *p*H 6 et *p*H 7,3.

Pour Ulmo, l'optimum d'action de la phosphatase rénale est à 42°5 ; elle est détruite à 60° et 65°.

Le rein est avec le pancréas l'organe qui possède une des phosphatases la plus active.

Le sang contient une proportion beaucoup plus forte de phosphore organique que de phosphore minéral ; les urines au contraire contiennent presque seulement des composés phosphorés minéraux. Le rein joue donc là un rôle sécréteur très important modifiant complètement l'équilibre phosphoré (Pautrat) (2). La présence de phosphatase dans le rein, et surtout dans la corticale (Kay) a conduit Eichholtz, Robison et Brull à admettre que la phosphatase rénale était capable d'hydrolyser les composés phosphoriques organiques ajoutés au sang perfusant pour les éliminer sous forme de phosphates minéraux dans les urines.

Kay estime : 1° qu'il existe assez de phosphatase dans le rein pour hydrolyser une quantité suffisante de composés phosphoriques organiques ; 2° qu'il existe suffisamment de composés phosphoriques organiques dans le sang pour donner naissance à la quantité de phosphates minéraux des urines.

Par contre Wegglesworth et Woodrow, Addis, Meyer et Bayer estiment qu'il y a une relation directe entre le phosphore minéral du

(1) *Soc. biol.*, 1932, t. CX, p. 1294.
(2) *Thèse Paris*, 1935

plasma et le phosphore minéral de l'urine. Si on élève le phosphate minéral du sang on élève d'autant le phosphate minéral des urines.

L'intervention normale de la phosphatase rénale (Robison) dans l'excrétion urinaire du phosphore minéral, tout en étant une possibilité expérimentale démontrée, paraît avoir à l'état normal un rôle très limité (L. Brull, Brain, Kay et Marshall). La phosphatase rénale agit comme la phosphatase intestinale (J. Roche). La phosphatasémie diminue dans la néphrite chronique de l'homme et dans la néphrite expérimentale aigue du lapin (Brain et Kay).

L. Brull fait remarquer que ce rôle de la phosphatase pourrait être important dans certains états pathologiques. Dans le traitement radiothérapique des tumeurs, de fortes désintégrations de nucléo-protéides entraînent l'excrétion abondante d'esters phosphorés ; or ces dérivés peuvent être hydrolysés au niveau du rein.

L. Brull conclut que si « l'étroite relation entre la phosphatémie et la concentration urinaire des phosphates fait penser que l'élimination des phosphates par le rein est un simple phénomène d'excrétion, il est d'autre part démontré que des réactions intermédiaires de phosphorylation et de déphosphorylation peuvent intervenir dans cette excrétion ».

Cette nouvelle fonction interne du rein jouerait un rôle dans le métabolisme et l'excrétion du glucose (Robison, L. Brull, Weekers, Jacobsen et Yversen).

2° ***Carbohydrases.*** — Elles brisent les chaînes des polyoses et des polyosides : *a*) hexosidases ; *b*) polyosidases ; *c*) nucléases.

Le rein renferme un certain nombre de ces ferments.

Gérard avait montré en 1901 (1) que l'extrait d'écorce rénale de cheval et de lapin hydrolysent et dédoublent l'amygdaline et la salicine.

Le rein consomme du glucose (Von Crefeld et de Haan, Irving) et le transforme en acide lactique (Irving).

Il est classique de dire avec Nash que le glucose est moins abondant dans la veine que dans l'artère rénale.

Gérard note que le glycogène est attaqué par la pulpe rénale ; l'amylose l'est également.

Le lactose est dédoublé, il y a formation de glucose et de galactose.

Le saccharose est attaqué (G. H. Roger et J. Bezançon) par une invertase peu active du reste. Carl Neuberg et M. Behrens ont décrit une saccharo-phosphatase.

P. Mauriac et Servantie étudiant *in vivo* l'action glycolytique des différents organes et tissus, concluent que le rein et le poumon ont un pouvoir glycolytique *in vitro* très marqué et beaucoup plus important que le sang.

(1) *Soc. biol.*, 26 janvier 1901.

J. R. Irving admet que le tissu rénal *in vitro* autolyse le glucose en anaérobiose et serait incapable de l'autolyser dans le vide.

Il se produit de l'acide lactique et probablement de l'hexose diphosphate. Cette formation d'acide lactique est inhibée par le cyanure ou l'absence d'oxygène.

Parmi les différentes substances qui prennent naissance dans la dégradation du glucose (Carl, Oppenheim) il en est beaucoup que le rein est capable d'attaquer : par exemple, l'acide fumarique, transformé par le rein en acide malique à l'aide de la fumarase.

Sachs, Schittenhelm, décrivent une nucléase dans le rein.

Leven montre que les nucléosides sont attaqués par le rein.

3° **Amidases.** — Elles sont capables d'hydrater la fonction amide d'un certain nombre de chaînes.

Ces amidases ont été retrouvées dans le rein.

Gonnesman estime que le rein hydrolyse différentes amides : formamide, benzamide, salicylamide.

4° **Protéases.** — Elles détruisent les chaînes des acides aminés : *a*) ereptases (peptidases) ; *b*) protéinases.

Les protides sont également dégradés par le rein. Abderhalden a montré que les sucres d'expression du rein poussent plus loin la dégradation des protides que certains ferments digestifs. On a décrit des protéases rénales.

Le rein agit d'une façon complexe *dans le métabolisme des acides aminés.*

Tout d'abord une partie seulement de l'azote des amino-acides ingérés ou injectés en grande quantité apparaît dans l'urine immédiatement (Gruber, Sherman et Hawk, Terroine et Firdman). L'urée ingérée en nature demande plusieurs heures pour réapparaître dans l'urine (Borsook et Winegarden). Cet azote est ainsi mis temporairement en réserve ; le mécanisme invoqué par Braunstein et Kretzmann est celui de la *transamination* : ce pouvoir très élevé dans le muscle se retrouve dans une série d'organes, notamment le rein.

Le reste des acides aminés est utilisé d'une part dans la synthèse des polypeptides et d'autre part subit la *désamination oxydative*. Or la désamination est surtout active dans le foie et les reins. En 1930, Bornstein et Budelmann montrent que le rein désamine aussi vite que le foie. Aubel, Oberdisse et Eckhardt confirment le fait. Bruno Kisch en 1931, au moyen de la méthode des coupes de Warburg, constate l'action du tissu rénal. Krebs admet que la corticale rénale et le foie sont les deux tissus dont le pouvoir désaminant est le plus élevé chez les animaux supérieurs. Ils désaminent dans toute la série animale les *d*- et *l*-amino-acides. Le rein est cinq fois plus actif que le foie vis-à-vis de la *d*-alanine, et dix à vingt fois plus vis-à-vis de l'ornithine, de la lysine, de l'acide aspartique. Le rein attaque l'arginine (Kossel et

Dakin), l'asparagine, la phénylalanine (acide phénylpyruvique), mais pas la tyrosine (Bernheim).

Krebs a montré que les coupes de rein désaminent dix à vingt fois plus vite les *d*-amino-acides étrangers à l'organisme que les *l*-amino-acides.

Nous renvoyons le lecteur au chapitre concernant l'acidose rénale et l'ammoniophanérèse pour ce qui concerne le rôle des diastases désaminantes avec réaction réversible (Krebs, Polonowski, etc.) et au chapitre Culture du rein.

B. Desmolases

Il s'agit de ferments à actions parfois complexes qui participent aux diverses dégradations des corps déjà brisés par les hydrolases.

1° Déhydrases : activent l'hydrogène de certains corps en favorisant les passages de cet hydrogène sur un accepteur ; tel le ferment réduisant le glutathion.

2° Oxydases : activent l'oxygène avec fixation d'O sur une chaîne.

3° Ferments accessoires de la desmolyse :

a) hydratase : fixant l'eau sans rupture de chaîne ;

b) carboxylase ;

c) catalase : décomposant l'eau oxygénée.

4° Catalyseurs intermédiaires de la desmolyse : ce ne sont pas des ferments :

a) activation de la destruction du sucre ;

b) transports de H (cystéine, glutathion).

Toutes ces actions étant rarement simples, les desmolases du rein seront étudiées à l'exposé synthétique des fonctions fermentaires.

II. — *LES PROPRIÉTÉS DIASTASIQUES DU REIN (ÉTUDE SYNTHÉTIQUE)*

Le rein excrète souvent des ferments qu'il ne fabrique pas. Par exemple, la pepsine, l'amylase, l'érepsine, etc., ne sont pas fabriquées par le rein. Ces diastases se comportent comme les hormones : insuline (Bouin et Best, Fischler et Noble, Loeper, Ficaï et Fichbacher) folliculine (Glumm, Wadehon et Zondek) hormones hypophysaires, etc., qui sont éliminées par le rein sans être formées par lui. En cas de lésion rénale, ces ferments, ces hormones cessent d'être éliminés et restent dans le sang et les humeurs (hypercrinie de Loeper, Soulié et F. P. Merklen) ; elles contribuent au retentissement sur l'organisme de la lésion rénale. En réalité il n'est pas absolument certain que ces faits soient toujours exacts ; l'hormone pancréatique par exemple peut peut-être être formée et sécrétée par le rein.

Nous ne retiendrons ici que les fonctions du rein résultant de la formation *in situ* de ces ferments.

Nous avons décrit à part l'ammoniophanérèse et la formation d'acide hippurique, mais il existe d'autres actions fermentaires.

a) *La transformation de la créatine en créatinine par le rein* (E. Gérard, Voit). — Scaffidi ne confirme pas les données précédentes qui sont au contraire admises par A. Behre et Stanley, R. Benedict.

Derot admet avec Hammet que la transformation de la créatine en créatinine peut se faire partout dans l'organisme.

A. Hahn et G. Meyer insistent sur l'importance qu'il y a à tenir compte de la réaction ionique du milieu. L'acidose du jeûne fait apparaître la créatine dans l'urine à côté de la créatinine (C. T. Benedict, Cathcart, W. C. Rose), de même l'ingestion de graisse ; au contraire, celle de glucides la fait disparaître.

Le diabète avec acidose fait apparaître de la créatinurie (F. Rathery, L. Binet et Deffins).

b) *La β-oxydation au niveau du rein.* — Snapper et Grunbaum, expérimentant avec l'acide phénylbutyrique et l'acide phénylvalérianique, montrent que le rein est capable d'intervenir dans l'oxydation des acides gras aromatiques de l'organisme.

c) *Oxydation des purines.* — M[lle] E. Le Breton et M. Kayser admettent l'oxydation des purines dans le rein (diastases oxydantes).

Schuler et Reindel ont montré que le foie et le rein de pigeon, d'oie, de poule concouraient tous deux à la formation de l'acide urique.

Chez certaines espèces animales, l'oxydation des purines peut aller au delà du stade de l'acide urique. Stockers (1860), Chassevent et Richet (1898), Schittenhelm, H. Wiener, Battelli et Slemde ont montré que le rein peut effectuer cette uricolyse aboutissant à la formation d'allantoïne. Le rein humain ne possède pas cette propriété.

d) *Oxydation des pigments.* — L'urochromogène est facilement transformé par le rein en urochrome. Nous avons vu le rôle que Rangier fait jouer à ce pigment dans la solubilisation de l'acide urique.

Bécher a étudié dans les néphrites la rétention dans le sang d'une partie des constituants de l'urochrome et donnant dans les néphrites la réaction xanthoprotéique.

L'urobilinogène est transformé en urobiline par le rein.

G. H. Roger note la transformation de la biliverdine en bilirubine. La bilirubine pouvant faire de l'urobiline au niveau du rein, il n'est nullement certain que ce soit là son mode de formation habituelle comme le veulent Gilbert et Herscher.

e) *Oxydo-réduction du bleu de méthylène.* — J. Castaigne montre l'influence oxydante de l'épithélium rénal sur le bleu de méthylène. J. Turchini constate que le chromogène est oxydé en même temps qu'il est éliminé par le tube contourné du rein.

G. H. Roger observe d'autre part que le rein est avec le cerveau le tissu qui le plus rapidement détermine la réduction du bleu.

G. H. Roger a étudié le pouvoir réducteur en utilisant des fragments

de tissu rénal qu'il plonge dans une solution de bleu de méthylène en les conservant à l'étuve à 38° ; il note la décoloration obtenue.

Il conclut que le rein a un pouvoir réducteur fort, comme le cerveau et le foie, tandis que les poumons, les muscles et le cœur ont un pouvoir réducteur faible. Chez le chien le pouvoir réducteur du rein vient de suite après celui du cerveau et avant celui du foie ; chez le lapin et le cobaye, le foie est plus actif que le rein.

Ce pouvoir réducteur est dû à un ferment, cependant le chauffage ne le supprime pas ; il existerait pour G. H. Roger deux facteurs qui interviendraient dans ce processus de réduction : un facteur thermolabile biologique et un facteur thermostabile chimique.

La transformation est d'ordre chimique, le ferment ne servirait qu'à activer le phénomène ; dans le rein le ferment est plus résistant que dans le cerveau. Ce pouvoir réducteur semble appartenir aux albumines et plus particulièrement aux globulines qui auraient besoin d'être activées.

Justin-Besançon et Schulmann ont étudié les variations du pouvoir de réduction rénale du bleu chez le sujet vivant en comparant le sang et l'urine. Ils distinguent le seuil de réduction totale et le coefficient de réduction qu'ils mesurent et ils concluent que le pouvoir d'oxydation du rein est en partie fonction de son activité éliminatoire.

Justin-Besançon et Schulmann, au moyen d'une technique spéciale, arrivent à obtenir le leuco-dérivé du sang et constatent que normalement le leuco-dérivé est transformé intégralement au niveau du rein en bleu.

On a étudié dans ces dernières années le rôle du rein sur les processus d'oxydo-réduction à la lumière des recherches récentes sur le glutathion, le *pH* et le *rH*. Justin Besançon et René Wolf expérimentent avec le bleu de méthylène, la toluidine, la thionine et le rouge neutre. Mauriac, Aubel et Aubertin ont montré que la vitesse d'oxydo-réduction diminue beaucoup dans la néphrite uranique.

On constate enfin dans le rein d'autres phénomènes pouvant relever d'actions fermentaires. C'est ainsi que Schmiedeberg et Minkowski constatent que l'écorce rénale de chien et de porc hydrolyse l'acide hippurique, Schittenhelm, Bureau décrivent un xanthyne-oxydase. Schittenhelm, Croftan, Almagia, Wener, Pfeiffer un ferment uricolytique, Abelous et Aloy, Gérard et Riquet, contrairement à Battesti et à Barrager, admettent l'existence de ferments réducteurs, transformant la nitrobenzine en aniline, l'oxymorphine en morphine, les nitrates en nitrites. Gjörgji note la réduction de l'acide succinique. Zanichelli retrouve des ferments oxydants.

Charlier note que la macération du rein lavé de cheval dédouble le phlorizoside tandis que celle du rein de lapin est sans action.

A la suite des travaux de L. Launoy sur l'autolyse aseptique, on a trouvé dans les cellules rénales un ferment coagulant (chymosine) des ferments hydrolytiques, une nucléase (Sachs, Schittenhelm), des amidases, un ferment lipolytique.

IV. — FONCTION DE DESTRUCTION DES CORPS CÉTONIQUES CÉTO-DIERÈSE RÉNALE

Snapper, en 1926, 1927 et 1928, en collaboration avec A. Grunbaum et J. Neuberg, commence par démontrer que le foie oxyde 16 à 33 o/o d'acide β-oxybutyrique et le transforme en acide diacétique et inversement transforme 50 à 60 o/o de cet acide en acide β-oxybutyrique ; mais que contrairement aux conclusions classiques d'Embden, de Friedmann et Moore, il ne détruit ni l'acide diacétique ni l'acide β-oxybutyrique.

Le rein, comme le foie, fixe les corps cétoniques ; cette action est peu intense. Il n'a aucun pouvoir de *réduction concernant l'acide diacétique*, ni d'*oxydation concernant l'acide β-oxybutyrique*. De plus, le rein bouilli réduit 50 o/o de l'acide diacétique alors que le rein vivant ne peut le faire.

Par contre, le rein normal perfusé avec du sang *détruit les corps cétoniques en quantité importante* : 50 à 70 o/o pour l'acide diacétique ; 29 à 70 o/o pour l'acide β-oxybutyrique (perfusion de 1 h. 1/2 ; faisant passer 15 à 20 fois le sang dans le rein) ; les produits de cette destruction sont inconnus. Cette fonction de destruction persiste dans le rein du chien acidosique mais il reste longtemps incapable de transformer l'acide β-oxybutyrique en acide diacétique. Le rein ne peut transformer l'acide butyrique en acide β-oxybutyrique.

Nous résumerons l'action respective du foie, du rein et du muscle sur les corps cétoniques dans le tableau suivant :

	Rein		*Foie*		*Muscle*	
	acide diacétiq.	*acide β-oxyb.*	*acide diacétiq.*	*acide β-oxyb.*	*acide diacétiq.*	*acide β-oxyb.*
	—	—	—	—	—	—
Fixation	+	+	+	+		
Réduction	o		+		+	
Oxydation		o		+		o
Destruction . . .	+	+	o	o	+	+

Le rein possède à l'égard des corps cétoniques une fonction d'arrêt légère, une fonction oxydo-réductrice nulle et un pouvoir destructeur très accusé ; il partage avec le muscle ce pouvoir destructeur.

La fonction de destruction du rein persiste dans les reins du chien acidosique (phlorizoside, Snapper).

Il semble donc que si le rein élimine par diffusion les corps cétoniques (Widmark, Brigges, Schaffer) une partie de ceux-ci est détruite par la glande rénale.

Ces fonctions céto-diérétiques du rein existent dans toute la série animale.

VI. — SÉCRÉTIONS INTERNES DU REIN

1. — *ACTION DIURÉTIQUE DE L'EXTRAIT RÉNAL*

Lépine (1885), Brown-Séquard, Dieulafoy (1892) avaient proposé d'utiliser l'extrait rénal comme agent diurétique. J. Teissier et Frenkel (1894), Taruella (1900), R. Dubois (1903), Renaut (1903), J. Teissier (1904), Capitan (1904), Rondal et Charrier (1904), Page et Dardelin (1904), Choupin (1905), Renaut (1908), érigèrent en méthode l'emploi de l'extrait rénal comme diurétique. J. Gabriels note l'action diurétique de l'extrait frais de pulpe de rein au cours de la perfusion rénale.

H. Roger ne constate que peu de modifications de la sécrétion par l'autolysat rénal.

Nous retiendrons deux ordres de faits pouvant plaider en faveur d'une sécrétion interne du rein normal.

Étude du sang de la veine rénale. — Meyer (1) montre l'influence du sang veineux rénal sur la respiration de Cheyne-Stokes des urémiques. Vitzou (2) constate que chez le lapin la survie des animaux néphrectomisés auxquels on injecte du sérum de veine rénale est notablement accrue. Spineanu, Fiori, Chatin et Guinard confirment ces résultats, controuvés au contraire par Mlle L. Stern. Tigerstedt et Bergmann, J. Parisot notent l'effet hypertenseur de ce sérum, fait qui n'a pu être constaté par Lewandowsky. Turbure, en 1896, propose d'utiliser ce sérum dans le traitement des néphrites. J. Teissier et Thevenot (3) (1908), font une étude thérapeutique de ce sérum. La question est étudiée par Lavis, Van Bogaert, Spillmann et J. Parisot.

Des injections sous-cutanées de 15 à 20 centimètres cubes de sérum dans certains cas d'oligurie auraient provoqué la diurèse et amélioré les troubles fonctionnels. Ce sérum jouirait également de la propriété de neutraliser en partie les toxalbumines retenues dans l'économie du fait de l'imperméabilité rénale ; J. Teissier et L. Thévenot estiment que ce sérum paraît neutraliser partiellement *in vivo* l'action néphrolytique pour le lapin, du sérum des brightiques.

Un certain nombre d'auteurs ont utilisé le sérum de la veine rénale dans certains cas d'oligurie et obtenu de bons succès ; ceux-ci sont inconstants ; il semble bien que le sang de la veine rénale jouisse de propriétés assez spéciales qu'on ne retrouve pas dans le sang provenant d'autres organes.

(1) *Arch. Phys. norm. et path.*, 1893, 1894, 1898.
(2) *J. Phys. et Path. gén.*, 1901.
(3) *C. R. Ac. méd.*, *Thèse de Lignerolles*, Lyon, 1898.

Étude du liquide de perfusion ayant traversé le rein. — Richet fils (1), soit seul, soit en collaboration avec Gournay et Minet, a étudié le liquide de perfusion obtenu en faisant passer dans des reins de veau tué 18 minutes avant, ou de chien, sacrifié immédiatement avant la perfusion, une solution à 3,3 o/oo de CO^3Na^2. Ce liquide de perfusion plus ou moins chargé de sang (60 à 100 centimètres cubes pour chaque rein) provoquerait en injection intraveineuse (pas en injection sous-cutanée) une diurèse marquée ; survenant très rapidement après l'injection (en général 10 minutes après) et durant entre 1 heure et 3 heures, cette action diurétique se manifesterait également chez des chiens présentant une anurie brusque à la suite de la pose de canule dans les uretères. La quantité de liquide injecté était de 1 centimètre cube par kilogramme. Cette diurèse ne serait pas seulement aqueuse, mais chlorurique et azoturique. Ce liquide agirait directement sur la sécrétion rénale et non par l'intermédiaire de la pression artérielle ou du système nerveux.

Une première injection semble immuniser l'animal contre une deuxième et une troisième qui seraient sans effet.

Cette substance est thermolabile en solution alcaline à 105, elle se précipite par le phosphate de chaux, elle est indialysable, elle n'est soluble ni dans le chloroforme, ni dans l'éther ; la précipitation par l'alcool atténue ou supprime son activité. Elle est insoluble en solution acide ou neutre, quand le *p*H descend au-dessous de 6,2 ; elle est détruite, quand il est de 8,2 ; à 7,2, se trouve le point critique, entre 8,2 et 7,2 la précipitation se fait.

Elle est précipitée par le NaCl, on peut aisément la redissoudre dans une solution alcaline et ainsi la purifier en partie. Cette propriété diurétique ne peut être retrouvée dans les urines.

Les conclusions de Richet fils prêtent à quelques objections. Il est certain, tout d'abord, qu'un liquide de perfusion constitué par une solution de 3,3 o/oo de CO^3Na^2 lèse le rein ; on ne peut admettre qu'il représente un produit normal de sécrétion rénale, tout au plus pourrait-on penser que ce liquide lésant la cellule rénale, comme nous l'avons vu avec Carnot, détruisant en grande partie le tissu glandulaire, n'est qu'*une sorte de macération de rein*.

Si on perfuse le rein, comme nous l'avons fait avec Carnot, non plus avec un liquide qui lèse le rein, mais avec du sang pur complet citraté, ce sang retiré de la veine rénale après perfusion, puis réutilisé pour une nouvelle perfusion, n'est doué d'*aucune propriété spéciale diurétique*.

(1) *Soc. Biol.*, mai 1924, juillet 1924, février 1925 ; *Arch. internat. Phys.*, 15 mars 1925.

Extraits rénaux. — Niccolini admet que seule la substance corticale du rein est diurétique ; si on l'associe avec d'autres substances *diurétiques*, il y a atténuation de la diurèse.

Pour Lindberg, l'extrait cortical aurait une action diurétique spécifique.

II. — *ACTION DU TISSU RÉNAL SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE*

H. Roger utilise deux variétés d'extrait :

a) L'autolysat artificiel préparé par hydrolyse sulfurique ou barytique de l'organe pendant un certain temps à 120°.

b) Les autolysats spontanés obtenus par auto-digestion de la glande.

L'action de ces deux autolysats est différente.

c) *Autolysat artificiel.*

H. Roger (1), mélange au rein haché deux fois son poids d'eau et 3 o/o de SO^4H^2. Il chauffe à 120° pendant 100 heures. Il filtre, neutralise par la baryte, traite par le sublimé, chasse l'excès de sel mercuriel par H^2S, concentre dans le vide et précipite par l'alcool. L'extrait alcoolique repris par l'eau est injecté à des chiens et à des lapins par voie intraveineuse.

Si le liquide est injecté à un état suffisant de concentration, on constate une chute de la tension artérielle de 6 à 7 centimètres, la systole devient lente et énergique ; quand l'injection est terminée la pression se relève et dépasse la normale ; les oscillations systo-diastoliques conservent pendant un certain temps une lenteur et une amplitude remarquables.

Si le liquide est plus dilué, la chute de la tension est peu marquée, mais les battements sont très énergiques, le nombre des pulsations tombe de 200 à 74, l'amplitude passe de 4 à 2,5.

En cas d'injections successives, on constate une augmentation dans l'intensité des réactions. Parfois une syncope mortelle se produit, avec arrêt brusque et définitif du cœur en diastole ; les mouvements respiratoires s'arrêtent plus tard.

Après section des deux vagues, on constate des manifestations identiques ; le liquide n'agit donc pas *sur les centres bulbaires du pneumogastrique*.

L'injection préalable dans les vaisseaux, de sulfate d'atropine, si elle est faite à petite dose, atténue l'élévation de la pression. Si elle est faite à forte dose, elle abolit complètement l'effet du liquide sur la pression ; on peut introduire des quantités doubles de celles qui tuent par syncope.

H. Roger conclut que le tissu autolysé du rein renferme une substance qui agit sur les terminaisons cardiaques du pneumogastrique et dont les effets sont annihilés par le sulfate neutre d'atropine.

(1) *Soc. biol.*, octobre 1921 ; *Presse médicale*, novembre 1921.

Le rein sécréterait une substance qui agit sur le pneumogastrique, produisant des manifestations analogues à celles résultant d'une excitation du pneumogastrique. Elle serait, toutes proportions gardées, l'homologue de l'adrénaline qui agit, elle, sur le sympathique.

Cette substance hypotensive, différente de l'*urohypotensine* d'Abelous et Bardier, et de l'urohypotensine de Frey et Kraut, paraît assez particulière au tissu rénal, elle ne s'identifie pas avec l'histamine ; elle se rapproche non de la choline mais de certains éthers-sels dérivés de la base cholinique. Son rôle physiologique n'est pas démontré.

2° *Autolysat spontané.* — H. Roger et Justin Besançon utilisent le rein laissé à l'étuve à 38° pendant 8 à 48 heures avec de l'essence de cannelle ; puis on perfuse le rein avec du sérum chloruré sodique isotonique à 38° sous une pression de 6 à 10 centimètres (50 centimètres cubes).

Ce liquide injecté dans les veines est fortement *hypertenseur* : l'hypertension, qui dure 25 minutes, est précédée par une courte phase d'hypotension ; elle n'est suivie d'aucune hypotension compensatrice. La suppression du pneumogastrique n'apporte aucune modification à l'hypertension ; à l'oncographe on constate une légère augmentation de volume précédée à la phase hypotensive par une légère diminution. Cette action hypertensive n'est pas absolument *constante* : certains reins ne présenteraient pas de substances hypertensives.

Il existe une dénivellation systo-diastolique marquée, un renforcement des oscillations et un ralentissement cardiaque. Quelle est la valeur de cette hypertension au point de vue physiologique ? Dale et Dixson ont décrit des amines hypertensives dans la putréfaction des protéines des deux reins.

Tigerstedt et Bergman, sous le nom de *renine*, décrivent une substance hypertensive surtout corticale.

Petrowski, perfusant le rein de brebis (2 à 4 h. après la mort), étudie l'effet du perfusat sur le cœur isolé de la grenouille et du lapin, et sur les vaisseaux du foie de la grenouille et des oreilles du lapin. Il obtient une grosse augmentation de l'amplitude des contractions du cœur de grenouille et du lapin. Cette substance est vaso-constrictive.

Cet autolysat hypertenseur n'est pas identifiable avec l'urohypertensine d'Abelous et Bardier, car elle fait défaut dans l'urine du chien alors que l'autolysat hypertenseur existe dans le rein de cet animal.

Il paraît difficile d'admettre, pour Justin-Besançon, qu'il s'agisse d'une fonction interne du rein.

3° *Lésion rénale expérimentale.* — Cash, par ablation partielle du rein, détermine de l'hypertension : or celle-ci pourrait être due à une néphrotoxine sécrétée par le rein lésé. Si on énerve le rein au préalable, l'hypertension ferait défaut (Menandez).

La *reproduction expérimentale de l'hypertension* chronique a été obtenue par striction incomplète des vaisseaux rénaux. Katzensten en 1905, puis Senalor en 1911, Loesch ont fait les premières tentatives

par striction incomplète de l'artère rénale. C'est surtout Goldblatt (1) avec Lynch, Hanzal et Summerville qui eut le mérite de réaliser cette hypertension rénale expérimentale en 1934 (Voir plus loin Ligature des vaisseaux du rein).

On a voulu faire intervenir la présence dans le sang d'une substance hypertensive.

Hulse et Frank trouvent dans le sang des hypertendus une substance vaso-constrictive.

Vollhard distingue les hypertensions rouges (hypertonies essentielles) et les hypertensions « pâles » (hypertension néphritique). Dans le sang de ces derniers existent des substances vaso-pressives.

Bohn, Schlapp confirment ces faits ; Weiser, Marx et Hefke, Wakerlin et Bruner, Giordano, Moettri et Ceruti, Reyngold, Capps, Ferris et Taylor, Elliott et Nuzum, Hantschman, Kuré, Nakaya et Murakami font les mêmes constatations. Par contre, Konschegg retrouve ces substances dans tous les types d'hypertension.

Aitken et Wilson, Dock et Ryland n'ont pas noté cette substance vaso-pressive.

Des expériences récentes de Houssay et Fasciolo sont, par contre, très démonstratives.

L'implantation au cou d'un rein ischémique de chien hypertendu dans la nuque d'un autre chien récemment néphrectomisé et traité par la chloralose, détermine chez ce dernier une augmentation de tension artérielle de 30 à 75 millimètres de Hg en l'espace de 5 à 10 minutes.

La pression du sang du chien récepteur n'augmente pas quand le rein transplanté est normal, qu'il provienne d'un chien normal ou d'un chien hypertendu.

L'hypertension se produit même en l'absence de surrénales.

Goldblatt, J. Gross et Hanzal (2) ont montré que ni la section d'un nerf splanchnique ni la surrénalectomie avec curettage de la partie médullaire de l'autre surrénale, ni la section des deux nerfs splanchniques avec résection bilatérale des quatre ganglions sympathiques thoraciques n'empêchent l'hypertension artérielle par ischémie rénale. Celle-ci s'observe également d'après Page (3) et Collins (4) après la suppression de l'innervation extrinsèque des reins.

C. Heymans, J. J. Bouckaert, L. Elaut, Francis Bayliss et Adli Samaan (5) notent que l'ischémie rénale déclanche encore de l'hypertension artérielle permanente chez le chien dont le système nerveux vaso-presseur périphérique a été complètement déconnecté des centres par la sympathicotomie ganglionnaire paravertébrale totale. L'hyper-

(1) *Journ. of exper. med.*, 1934, t. LIX, p. 347 ; *Journ. of exper. med.*, 1937, t. LXV, p. 671.

(2) *Journ. of exper. med.*, 1937, t. LXV, p. 233.

(3) *Amer. Journ. of Physiol.*, 1935, t. CXII, p. 166.

(4) *Amer. Journ. of Physiol.*, 1936, t. CXVI, p. 616.

(5) *Soc. Biol.*, 1937, t. CXXVI, p. 434.

tension permanente expérimentale par ischémie rénale est donc d'origine périphérique et humorale. Ces observations expérimentales concordent avec les conclusions de Prinzmetal et Wilson (1) et Pickering (2) en ce qui concerne le mécanisme de l'hypertension humaine d'origine rénale.

L'état du rein à la suite de cette hypertension est diversement apprécié par les auteurs ; nous renvoyons le lecteur pour l'exposé de ces faits au chapitre concernant la ligature temporaire de l'artère rénale.

Le rein normal sécréterait une substance neutralisant l'action hypertensive du rein ischémié.

Les reins ischémiques sécrètent des substances qui déterminent une hypertension artérielle.

Pearce, après résection des 3/4 du tissu rénal total chez le chien, montre l'apparition dans le sang de substances hypertensives dès le 5e jour. Backmann chez le chat fait des constatations analogues.

La nature de cette substance hypertensive reste encore discutée.

Il ne s'agit pas d'adrénaline comme l'ont vérifié Maselli et Page.

Anselmino et Hoffmann sont les seuls à avoir retrouvé de l'hormone rétro-hypophysaire.

Adler pense qu'il s'agirait d'amines.

Volhard et Bohn, sans l'affirmer, pensent à la tyramine.

Bohn et Schlapp étudient les dérivés guanidiques.

Heinsen et Wolf (1935) affirment qu'il s'agit bien de tyramine qui se formerait dans le rein à partir de la tyrosine. Elle n'existerait que dans le sang des hypertendus pâles.

Hans, Robbers estiment que la tyramine est incapable, instillée en goutte à goutte dans les reins, de produire une hypertension permanente.

P. Govaerts et Dicker avaient pensé trouver de la tyramine dans le liquide céphalo-rachidien et le sang des néphritiques hypertendus, des expériences de contrôle n'ont pas permis à P. Govaerts de confirmer ces faits.

Loeper note une augmentation de l'index tyraminique dans le sang des néphritiques.

L'action du rein sur la coagulation est discutée ; certains admettent que le rein renferme une substance anticoagulante. C. A. Mills, au contraire, estime que le tissu rénal a un pouvoir coagulant élevé.

Le rein énervé pourrait dans certaines conditions renfermer des substances hypotensives agissant sur l'hypertension expérimentale (voir p. 840).

Cette hypertension rénale secondaire à la striction temporaire de l'artère rénale, a été retrouvée quoique moins constante après ligature des veines rénales (Pedersen, Menandez et Braun, René Israël) et même des uretères (Backman).

(1) *Journ. Clin. Investigat.*, 1936, t. XV, p. 63.
(2) *Clin. Science*, 1936, t. II, p. 209.

III. — *SÉCRÉTION INTERNE DU REIN LÉSÉ. NÉPHROTOXINES*

Le rein peut-il dans certaines conditions anormales sécréter des substances douées de propriétés particulières, notamment d'un pouvoir lésionnel sur son propre tissu ? Metchnikoff et Bordet ont montré tout l'intérêt des cytotoxines. Est-on en droit d'admettre l'existence de néphrotoxines ?

Cette question des néphrotoxines, après avoir fait l'objet d'un certain nombre de travaux, notamment ceux de Castaigne et Rathery, est restée en sommeil pendant près de 15 ans ; elle nous revient de l'étranger avec les recherches de Kimura (1) et de Masugi (2) qui ne font que confirmer en réalité les travaux précédents.

Lindemann (3) tente le premier d'obtenir un sérum néphrotoxique par injection au cobaye de rein de lapin ; le sérum réinjecté à un lapin détermine une albuminurie considérable et la mort par urémie du troisième au huitième jour.

Schultze (4) n'a pas retrouvé ces effets néphrotoxiques.

Nefedieff (5) constate que le sérum des cobayes qui ont reçu des injections de rein de lapin est peu ou pas toxique pour le lapin. Par contre, le sérum des lapins auxquels on a injecté l'émulsion de rein de cobaye devient très toxique pour ce dernier, le sérum exerce une action néphrotoxique réelle mais assez faible.

Bierry (6) confirme les résultats de Nefedieff, mais il ne s'appuie sur aucun examen histologique et se fonde uniquement sur l'albuminurie ou les troubles fonctionnels constatés.

Castaigne et Rathery (7) reprennent la question et obtiennent des résultats positifs.

Ascoli et Figari (8) concluent à l'existence de sérums néphrotoxiques, mais ne publient aucun examen histologique. Anzilotti, en 1903, admet la mise en liberté par le rein de nucléo-protéides toxiques, mais en nie la spécificité. Par contre, Albarran et Bernard (9), tout en confirmant la toxicité du parenchyme rénal en injection, signalée par Castaigne et Rathery, ne peuvent obtenir de sérum doué de propriétés spécifiques évidentes. Leurs dernières recherches les rendent moins affirmatifs dans leur conclusion. Carles et Michel admettent l'existence de néphrotoxines.

(1) KIMURA. *Zeitsch. f. Urol. Chir.*, Berlin, 1924, t. XV, p. 150.

(2) MASUGI. *Beitrage z. path. Anat.*, 1935, pp. 91-92 ; *Klin. Wochensch.*, 16 mars 1935, t. XIV, n° 11, p. 373.

(3) *Ann. Institut Pasteur*, février 1900.

(4) *Deutsch. med. Woch.*, 1900, n° 27.

(5) *Ann. Inst. Pasteur*, 1901 ; *Sem. méd.*, 1901, p. 205.

(6) *Acad. Sciences*, mars 1901 ; *Soc. biol.*, 19 juillet 1902 ; *Acad. Sc.*, 6 avril 1902.

(7) *Soc. biologique*, mars 1902 ; *Presse méd.*, 1902 ; *Thèse Paris*, 1905.

(8) *Berl. Klin. Woch.*, 16 juin 1902, n° 24, 7 juillet 1902, n° 24.

(9) *Arch. exp. méd.*, janvier 1903.

R. Dubois (1) utilise en thérapeutique l'extrait rénal et parle d'une « antitoxine rénale ».

En 1906, Ignatowsky arrive à la même conclusion, mais tout en étant douées de pouvoir lésionnel, ces néphrotoxines ne paraissent pas aussi nocives que le disent Castaigne et Rathery.

Bierry, Auguste Pettit, Schaeffer (2) étudient à nouveau la question, décrivent leur technique et notent les lésions histologiques constatées, mais celles-ci auraient besoin d'être confirmées par une technique plus rigoureuse.

Le Play et Corpechot, Jungano, Cioffi, Pieri, Fiori, de Renzi et Boeri, Walthard admettent que le tissu rénal est à la fois toxique et hémolytique et doué de pouvoir lésionnel sur le rein.

Nous signalerons les travaux plus récents de Verne et Oberling d'une part, de Kimura en 1924, et surtout de Masugi en 1933-1935, de Smadel et Farr, 1937, de Swift, 1917, et enfin le travail de Tissandier (3).

A. — TOXICITÉ DU TISSU RÉNAL

Lindemann, Nefedieff ne s'étaient pas préoccupés de savoir si les animaux qui reçoivent les injections de tissu rénal présentaient des lésions rénales. Nefedieff cependant fait remarquer incidemment que « les lapins et les cobayes supportent mal ces injections ; c'est pourquoi on est obligé de faire un nombre limité d'injections ».

Castaigne et Rathery (4) ont étudié systématiquement la toxicité du tissu rénal ; ils broyaient le rein aseptiquement et injectaient l'émulsion dans la cavité péritonéale ; d'autres fois, ils se contentaient de sectionner le rein en deux portions longitudinalement et le faisaient pénétrer ainsi dans la cavité péritonéale.

La technique de Castaigne et Rathery était évidemment un peu primitive car on injectait à l'animal une série de substances dont il eût peut-être mieux valu se débarrasser.

Bierry avec ses collaborateurs Pettit et Schaeffer insistent sur l'importance qu'il y a à éliminer le sang (Pearce, Hirsch et Maschke) et à n'injecter le produit qu'après l'avoir purifié (précipitations et redissolutions successives).

Carles et Michel en faisant ingérer à des animaux de la macération rénale déterminent des altérations du rein et concluent à l'existence de néphrotoxines.

(1) *Soc. biol.*, 28 février 1903.
(2) *Soc. biol.*, 23 novembre et 30 novembre 1907.
(3) *Soc. biol.*, 17 mars 1902 ; *Presse médicale*, 13 août 1902, n° 65 ; *Th. Rathery*, 1905.
(4) *Thèse Paris*, 1937.

A. — ***Résorption intrapéritonéale du tissu rénal.*** — On peut suivre sur les coupes de rein la résorption du tissu rénal (fig. 31 et 32), soit



Fig. 31. — Résorption intrapéritonéale du tissu rénal. Fragment de rein de cobaye ayant séjourné dans la cavité péritonéale du lapin pendant 15 jours. Obj. 8 Stiassnie

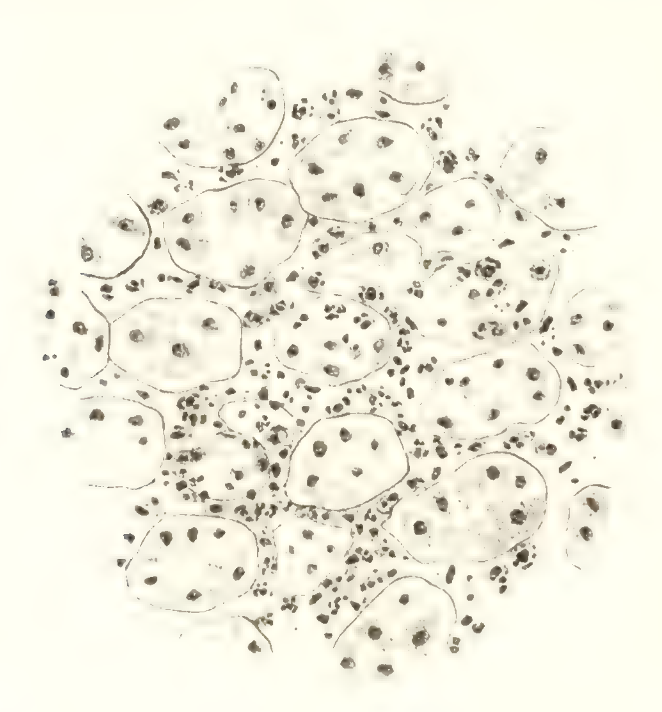


Fig. 32. — Un autre point de la même coupe à Imm. 1/15.

qu'il s'agisse de morceaux volumineux de rein, soit qu'on utilise les amas de pulpe broyée qui se condensent en petits fragments adhérents au péritoine.

Notons que chez des animaux sacrifiés tardivement, 5 mois après l'injection et ayant reçu jusqu'à onze injections de pulpe broyée, la résorption est complète ; au bout de 4 mois il ne persiste plus déjà que de très rares petits amas.

On peut noter les différentes phases de la résorption ; le tissu rénal est attaqué par les macrophages qui peu à peu phagocytent l'élément protoplasmique du tube, laissant la carcasse fibreuse intacte ; cette résorption se fait très rapidement, ce qui explique la production de néphrotoxines dès le troisième ou le quatrième jour.

B. — **Étude de la toxicité du tissu rénal.** — a) *Toxicité du rein d'un animal injecté à un animal d'une autre espèce.* — La toxicité du rein de cobaye pour le lapin est plus forte que la toxicité du rein de lapin pour le cobaye.

La mortalité est assez forte : 66,6 o/o entre le quinzième et le vingtième jour avec une adynamie progressive et des convulsions. On peut obtenir des survies assez longues (plus de 5 mois) en ne faisant que des injections de doses très progressivement croissantes.

L'amaigrissement est continu, l'albuminurie est en général abondante après une forte injection.

Les lésions histologiques du rein sont constantes et en rapport avec les doses injectées et le mode d'injection : cytolyse protoplasmique des deuxième et troisième degrés en îlots ; ou bien, en cas de survie prolongée : sclérose en placards avec dilatation tubulaire et transformation du protoplasma ou atrophie progressive du tube contourné.

b) *Toxicité du rein provenant d'un animal d'une espèce pour un autre animal de la même espèce.* — Hulot et Ramond pour le cobaye, Castaigne et Rathery pour le lapin ont obtenu des résultats nettement positifs.

c) *Toxicité pour l'animal de son propre rein préalablement enlevé par néphrectomie et réintroduit dans sa cavité péritonéale.* — Castaigne et Rathery notent dans ce cas une mortalité élevée, alors que la néphrectomie simple est inoffensive ; on constate de l'amaigrissement, de l'albuminurie et des lésions histologiques très marquées des cellules des tubes contournés.

Masugi a étudié les altérations rénales, il estime que les lésions vasculaires et tubulaires sont constantes, mais il donne plus d'importance aux lésions vasculaires ; les lésions sont d'autant plus accusées que la dose des néphrotoxines injectée a été plus élevée. Il estime qu'on pourrait ainsi reproduire les trois stades de la glomérulo-néphrite humaine. Fahr admet les idées de Masugi en ce qui concerne la reproduction expérimentale de la glomérulo-néphrite diffuse, il en diffère

cependant en ce qu'il ne décrit pas d'altérations tubulaires qui sont pourtant les plus importantes et en ce qu'il estime qu'il s'agit là d'un processus inflammatoire vrai alors que Masugi admet une réaction tissulaire allergique.

B. — NÉPHROTOXINES ET SÉRUMS NÉPHROTOXIQUES EXPÉRIMENTAUX

La néphrotoxicité du sérum, se produisant secondairement à l'injection de tissu rénal, n'est pas universellement admise ; Delezenne, Bierry, Ascoli et Figari, Bierry et Pettit, Pearce l'ont obtenue avec certains groupements zoologiques (canard-lapin, chien-lapin), tandis que Schultze, Nefedieff, Albarran et Bernard, Pearce et Gnatowski ne la constataient pas avec le groupement cobaye-lapin, contrairement à Lindemann, Castaigne et Rathery (1).

Bierry, A. Pettit et G. Schaeffer concluent de leurs expériences que les injections de nucléo-protéides, de nucléines ou d'acide nucléinique provenant du rein, confèrent au sérum du lapin des propriétés néphrotoxiques (albuminurie, lésions rénales) ; ils se demandent du reste si la lésion rénale ainsi produite n'est pas productrice de la sérotoxie ; Ils s'expliqueraient ainsi les expériences d'Albarran et Bernard qui, liant chez le lapin le pédicule rénal ou l'uretère, n'obtiennent un sérum néphrotoxique pour le lapin neuf que dans le cas où le rein non ligaturé est lésé.

Ce serait le rein altéré qui fabriquerait la néphrotoxine ; un rein traité par des poisons minéraux (bichromate de potasse, Lindemann) est néphrotoxique pour l'animal neuf. Pearce admet que la spécificité zoologique des nucléo-protéides, nucléines et acide nucléinique ne joue qu'un rôle secondaire ; en effet, en injectant à des lapins soit des nucléo-protéides de pancréas de bœuf, soit de l'acide nucléinique de pancréas de chien, cet auteur a observé que le sérum des animaux traités est hépatotoxique et néphrotoxique pour le chien, mais demeure sans action sur le pancréas.

Bierry et ses collaborateurs, en injectant au lapin des nucléo-protéides de levure de bière, obtiennent des lésions du rein et du foie, comparables à celles provoquées par les nucléo-protéides des parenchymes organiques des mammifères.

Nous sommes ainsi conduits à la discussion relative à la spécificité des sérums néphrotoxiques. Beebe admet cette spécificité ; Pearce, Bierry et Pettit, Pearce et Jackson, Fiessinger la rejettent ; on constaterait à la fois des lésions rénales et hépatiques ; cependant Bierry et

(1) *Soc. biol.*, 21 décembre 1901.

ses collaborateurs concluent que « les sérums néphrotoxiques obtenus exercent une action comparativement plus marquée sur le rein que sur le foie ». Walthard croit que les néphrotoxines sont plus toxiques pour le rein que pour les autres organes.

Castaigne et Rathery à la suite de leurs expériences, parues en 1902-1905, admettent l'existence des néphrotoxines. Que le rein lésé par un autre agent que la néphrotoxine elle-même, en fabrique, rien n'est plus exact, mais ce fait que nous démontrerons plus loin n'apporte aucune infirmation à la production de néphrotoxines par l'injection de parenchyme rénal, bien au contraire. Ils ne pensent pas qu'on puisse par simple injection de sang déterminer des troubles et des lésions semblables. Quant à l'électivité des lésions pour le rein, ils auraient tendance à l'admettre sans pouvoir l'affirmer ni sans nier l'existence de lésions hépatiques concomitantes.

Isobé, au lieu de rein injecte du foie, il ne constate qu'une albuminurie passagère et ne trouve pas de lésion rénale.

Walthard fait des expériences de contrôle avec le tissu testiculaire, il n'obtient aucune lésion rénale.

Enfin Masugi apporte des constatations importantes en faveur de la spécificité des néphrotoxines, il estime que les néphrotoxines montrent *in vitro* et *in vivo* une spécificité relative qu'on peut rendre presque absolue en modifiant la préparation (rinçage du rein par de grandes quantités de sérum physiologique) et macération pendant une semaine à la glacière sous toluène. Il pouvait doser les quantités d'anticorps et par conséquent obtenir des sérums de toxicité différente.

J. E. Smadel et L. E. Farr reprennent les expériences de Castaigne et Rathery et confirment leurs résultats (1). — Ils injectent à des rats du sérum de lapins traités par des suspensions de rein de rat perfusé ; ils provoquent ainsi de l'albuminurie et de la cylindrurie, sans hématurie, de l'anasarque, et une véritable glomérulo-néphrite expérimentale (tuméfaction de la substance intercapillaire du bouquet glomérulaire, dégénérescence des tubuli).

Ils ont pu ainsi déterminer soit une néphrite suraiguë mortelle après l'injection fréquente de fortes doses, soit des néphrites passagères en utilisant des doses plus faibles, soit une néphrite chronique (glomérulo-néphrite chronique progressive avec lésions vasculaires). Ils distinguent les lésions dues aux néphrotoxines, à celles du type anaphylactoïde ne relevant pas de la néphrotoxine.

Swift et Smadel (2) confirment la spécificité très grande des néphrotoxines bien que « non absolument stricte ». Ils purent, au moyen d'un extrait de rein perfusé avec du sérum physiologique, administré par voie veineuse avant l'injection de sérum néphrolytique par la même voie, empêcher les lésions rénales de se produire tandis que l'injection

(1) *The Journal of experim. med.*, avril 1937, t. LXV, n° 4, pp. 527-557.
(2) *The Journ. of intern. med.*, avril 1937, t. LXV.

de sérum physiologique ou d'extrait de foie de rat perfusé n'eut aucun effet préventif.

Nous admettrons que la spécificité des néphrotoxines n'a pas encore été absolument démontrée. Si la néphrotoxine lèse souvent le foie et le rein, l'hépato-toxine ne lèse que très rarement le rein ; mais par contre l'existence de ces néphrotoxines et leur rôle lésionnel sur le rein ne peuvent plus être niés.

Nous démontrerons l'existence des néphrotoxines :

a) Par l'expérimentation *in vivo ;*

b) Par l'expérimentation *in vitro.*

A. — Étude « in vivo » des sérums néphrotoxiques

Nefedieff et Metchnikoff estiment que le sérum normal n'est pas toxique aux doses emloyées. Bierry croit que certains sérum normaux (celui de l'oie par exemple) sont néphrotoxiques pour le lapin. Albarran et Bernard pensent que « l'albuminurie, les lésions rénales constatées à la suite de l'injection de sérum néphrotoxique ne sont que les conséquences de l'action générale du sérum ». Linossier et Lemoine (1) ont insisté sur la toxicité des sérums normaux. Il est non douteux que le sérum de certains animaux est doué d'un pouvoir lésionnel pour le rein (A. Pettit). Castaigne et Rathery (2) se sont assurés que le sérum de lapin ou de cobaye, injecté à des animaux de la même espèce ou d'espèce différente (lapin à cobaye, cobaye à lapins), dans les mêmes conditions expérimentales que les sérums néphrotoxiques, ne déterminait que des troubles très inconstants et passagers ; il en est de même des lésions histologiques qui sont ou très légères ou plus fréquemment totalement absentes.

La néphrotoxine peut exister sous trois aspects différents : *hétéro. iso* et *autonéphrotoxine.*

Le sérum *hétéronéphrotoxique* est celui obtenu par l'injection à un animal, du rein provenant d'un animal d'une autre espèce. Le sérum devient toxique pour un animal de l'espèce à laquelle appartenait celui qui a fourni les reins de l'injection.

Le sérum *isonéphrotoxique* est celui qui est toxique pour l'espèce qui fournit le sérum. L'injection au lapin du rein provenant d'une espèce donnée fournit : une néphrotoxine active pour l'espèce qui a fourni le rein (hétéronéphrotoxine) et une néphrotoxine active pour l'espèce qui fournit le sérum (isonéphrotoxine).

Le sérum *autonéphrotoxique* est celui obtenu par l'injection de parenchyme rénal d'un lapin à ce même lapin.

(1) *Soc. biol.*, 25 avril 1903.

(2) *Th. Rathery*, 1905 ; *Soc. biol.*, 1902.

Ces trois types de néphrotoxines déterminent d'une part des troubles fonctionnels (mortalité, amaigrissement, albuminurie, etc.), et des lésions de cytolyse protoplasmique, constantes et très nettes ; en cas de survie un peu prolongée les lésions se présentent suivant le type chronique habituel (atrophie tubulaire, dilatation tubulaire et transformation protoplasmique (fig. 33, A et B)).

B. — Étude « in vitro » des sérums néphrotoxiques

Castaigne et Rathery, en utilisant une technique spéciale (1), arrivent à comparer les effets *in vitro* sur de petits cubes de rein du sérum normal et des sérums néphrotoxiques. Leurs expériences aboutissent aux résultats suivants :

Les *sérums normaux* du cobaye et du lapin ramenés à $\Delta = -0°78$ ne sont pas nocifs *in vitro* pour les reins de lapin et de cobaye.

Nous pouvons opposer à cette absence de pouvoir nocif des sérums normaux, les altérations manifestes constatées sur les coupes des fragments de rein qui ont été plongés dans un sérum rendu expérimentalement *néphrotoxique*. On discutait encore beaucoup sur l'existence de cette néphrotoxine ; les uns affirmaient, les autres niaient le pouvoir néphrotoxique de ce sérum, nous croyons que nos expériences *in vitro* tranchent (1903-1905) absolument la discussion en faveur de la réalité de ce pouvoir néphrotoxique.

Masugi (2) utilisant des « antisérums » obtenus en injectant au lapin du tissu rénal de rat, obtient des glomérulo-néphrites typiques. Ces expériences ont été contrôlées par Hemprich et Arnold Weiss. Le processus comprend deux stades : une congestion suivie de prolifération endothéliale, une exsudation suivie de prolifération de l'endothélium glomérulaire donnant lieu à la formation de corps en croissant. Masugi aurait pu reproduire avec le sérum néphrotoxique le type particulier de néphrite décrit par les Allemands sous le nom de glomérulo-néphrite diffuse. Nous renvoyons le lecteur au chapitre des néphrites expérimentales pour tout ce qui concerne la critique de cette opinion émise par Fahr. Ces lésions ne sont pas spéciales aux sérums néphrotoxiques (Masugi et Diberé).

Kashiwabara aurait préparé des cytotoxines agissant spécifiquement sur les glomérules, l'épithélium glomérulaire et le revêtement épithélial.

Il obtiendrait à volonté des néphrotoxines à différents effets, suivant qu'on emploie pour la production du sérum néphrotoxique l'injection de la substance épithéliale rénale avec l'appareil vasculaire glomérulaire ou seulement du tissu épithélial.

(1) *Sem. méd.*, 23 septembre 1903 ; *Arch. méd. exp.*, septembre 1903 ; *Thèse Rathery*, 1905.

(2) *Klin. Woch.*, 16 mars 1935, t. XIV, n° 11, p. 373 et *Zentralblatt. f. In. Med.*, 11 mars 1935, t. LVI, n° 19, p. 40.

Fahr arrive à parler d'une glomérulotoxine et d'une tubulotoxine. Il nous semble difficile d'admettre une spécificité des néphrotoxines aussi étroites car expérimentalement nous concevons difficilement l'injection à l'animal de tissu rénal formé par les seuls tubules ou les seuls glomérules. En tous cas, Fahr admet non seulement l'existence, mais le rôle très important des néphrotoxines en pathologie rénale.

Des recherches de Verne et Oberling viennent également apporter un argument important en faveur des néphrotoxines. On a étudié depuis longtemps l'action des sérums cytologiques sur la culture des tissus *in vitro*. Or les auteurs précédents ont montré le rôle cytologique du sérum de lapin traité par des injections de tissu rénal ; ils constatent que le sérum est néphrotoxique spécifiquement pour l'organe et pour l'espèce.

Château démontre *in vitro* également la toxicité du sérum néphrotoxique. Le sérum cytotoxique n'inhibe pas seulement la croissance, il détermine au niveau des cellules sensibles des phénomènes dégénératifs et nécrotiques ; cette action se produit non seulement sur les cellules parenchymateuses, mais sur les fibroblastes.

CONCLUSIONS

Des expériences précédentes, nous pouvons donc émettre les conclusions suivantes :

1° *L'injection de parenchyme rénal est très toxique pour l'animal ;*

2° *A la suite de cette injection, existe dans le sérum des animaux traités une néphrotoxine ;*

3° *L'existence de cette néphrotoxine est démontrée :*

a) In vivo : 1. *Par les troubles constatés chez l'animal injecté avec ce sérum (amaigrissement, convulsions, mort) ;*

2. *Par la constance des lésions histologiques du rein des animaux ainsi traités ;*

b) In vitro : *Par les altérations causées par ce sérum néphrotoxique sur les morceaux de reins qui y sont plongés ;*

4° *Cette néphrotoxine se présente sous trois formes : hétéronéphrotoxine, isonéphrotoxine, autonéphrotoxine.*

C. — LES NÉPHROTOXINES FABRIQUÉES SPONTANÉMENT DANS L'ORGANISME PAR LE REIN MALADE

Le rein expérimentalement ou spontanément lésé peut-il, à la suite de cette altération, sécréter dans l'organisme même une néphrotoxine active ; on pourrait ainsi expliquer l'évolution spontanée et progressive des lésions au cours des néphrites (Hirsch et Maschke).

Pour résoudre cette question on peut procéder de deux façons :

1° En cas de lésion unilatérale d'un rein, étudier l'état du rein opposé ;

2° Prouver l'existence d'une néphrotoxine dans le sérum des animaux atteints de lésion rénale uni ou bilatérale.

1° ***Lésions unilatérales du rein. État du rein opposé.*** — Cette question depuis les premiers travaux de Castaigne et Rathery a suscité de nombreuses controverses. Castaigne et Rathery provoquaient chez le lapin et le chien des lésions unilatérales : ligature de l'artère rénale, ligature en masse du pédicule, ligature de l'uretère, pointes de feu, traumatismes unilatéraux (rupture sous-capsulaire, injection de grès stérilisé). Tandis que la néphrectomie unilatérale n'amenait aucun trouble morbide et ne déterminait aucune lésion histologique du rein restant, toutes les autres lésions unilatérales provoquaient de la diminution de poids, de l'albuminurie et une certaine mortalité.

De plus, les auteurs en suivant les animaux parfois pendant plus d'un an et en examinant le rein à des périodes différentes constataient des lésions très nettes du rein opposé : cytolyse protoplasmique en cas de courte survie, lésions chroniques par îlots (atrophie tubulaire, dilatation tubulaire et transformation du protoplasma). Ces auteurs concluaient que la lésion d'un seul rein retentit sur le rein du côté opposé (1).

Ces conclusions sont loin d'avoir été admises par tous les auteurs.

Bertensohn (2), après de nombreuses recherches, admet que « l'animal chez lequel on a lié un uretère ne peut passer pour sain, et un tel organisme présente un état identique à un organisme atteint de néphrite diffuse ». Ascoli et Figari (3), Anzilotti (4) arrivent aux mêmes conclusions, mais ce dernier auteur n'utilise pour la fixation du rein que des méthodes imparfaites, il note, ce qui est inexact, des lésions du rein opposé en cas de néphrectomie.

Scott, Walthard, Jonnesco ne retrouvent que des lésions passagères. Walthard admet cependant l'existence des néphrotoxines à l'encontre de Jonnesco. Darré en 1907, Loederich, Château, notent des lésions du rein opposé à la ligature urétérale.

A l'opposé des auteurs précédents, d'autres nient toute altération du rein opposé : Albarran et Bernard, Gosset, Pearce, Miss Sheldon Amos, Kawasoye, Maugeais, Berne-Lagarde, Camossa et Verliac, Rautenberg, Lichtenstein et Katz, etc. Pour la plupart de ces auteurs, l'existence de lésions dans le rein opposé provient d'une infection surajoutée : en

(1) *Soc. biol.*, 21 décembre 1901 ; — *Semaine médicale*, 20 août 1902 ; — *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 26 décembre 1902 ; — *Thèse Paris*, 1905.

(2) *Boln. Gaz. Botk.*, 1900, n°s 26 et 27.

(3) *Berl. klin. Woch.*, juin et juillet 1902.

(4) *Clinica Moderna*, 1903.

cas de lésion aseptique, le rein opposé serait normal. Nous ne saurions souscrire à cette opinion (voir chapitre : Ligature de l'uretère).

L'existence de lésions du rein opposé ne fait pas de doute, à notre avis. La seule objection de valeur résiderait dans l'existence de néphrite spontanée du rein du chien existant avant l'acte opératoire. Ces néphri-



Fig. 33. — Preuves expérimentales du retentissement des lésions d'un rein sur l'autre (Castaigne et Rathery). Tubes contournés du rein d'un lapin dont l'uretère du rein opposé a été lié.

A, lésions aiguës ; il existe sur cette coupe trois tubes à peu près sains et trois tubes présentant des lésions de cytolyse protoplasmique au second degré ; — B, lésions chroniques : sclérose très accentuée avec dilatation tubulaire, aplatissement de l'épithélium et disparition de la bordure en brosse.

tes spontanées existent, nous avons été des premiers à attirer l'attention sur elles. Il serait cependant anormal que ces néphrites aient toujours existé chez nos animaux opérés de lésions unilatérales alors qu'elles eussent fait constamment défaut en cas de néphrectomie. D'autre part, le nombre des animaux expérimentés (80 animaux) permet également d'exclure en partie cette hypothèse. Enfin nous avons eu le soin, pour répondre à cette objection, de prélever dans certains cas un petit cube de rein opposé aux fins d'examen histologique lors de l'intervention sur l'autre rein, afin de pouvoir comparer les deux images (rein avant et après l'intervention).

Pour nous, les phénomènes qui se passent en cas de lésions unilatérales sont dus à la résorption progressive du tissu rénal altéré. Nous pouvions apporter un argument de grande valeur à cette hypothèse par l'étude du sérum des animaux.

2° ***Propriétés néphrotoxiques du sérum des animaux atteints de lésions rénales uni ou bilatérales.*** — Ce pouvoir néphrotoxique peut être étudié de deux façons : *in vivo* et *in vitro*.

A. — Étude « in vivo » des sérums. — On injecte aux animaux le sérum d'autres animaux atteints de lésions rénales.

a) *Lésions unilatérales.* — Nefedieff, le premier, étudia le sérum des animaux soumis à une ligature unilatérale de l'uretère, il obtint des résultats positifs ; le pouvoir néphrotoxique « paraît augmenté avec le temps, car le sérum recueilli 6 semaines après la ligature était plus toxique que celui qui a été pris seulement après 3 semaines ».

Ascoli et Figari eurent le tort d'identifier les constatations faites après la ligature unilatérale de l'uretère et la néphrectomie unilatérale. A notre avis, ils semblent faire confusion dans les résultats obtenus et leur travail semble plutôt théorique que basé sur des données anatomiques sérieuses. Albarran et Bernard concluent que dans un de leurs cas, le sang possédait des propriétés néphrotoxiques certaines et que dans les autres cas ces propriétés étaient nulles ; mais, en réalité, ils constatent dans ces cas des lésions de cytolyse en îlots auxquelles ils ont le tort de n'attacher aucune importance.

b) *Lésions bilatérales.* — Lindemann (1) constate que le sérum des chiens qui ont eu une néphrite à la suite de l'introduction dans leur sang de chromate de potasse ou d'autres poisons rénaux, exerce une très forte action néphrotoxique sur d'autres chiens.

Rathery (2) reprend les expériences de Lindemann ; il provoque des lésions de néphrite par l'acide chromique et constate que le sérum des animaux ainsi traités est doué de propriétés néphrotoxiques vis-à-vis d'un autre animal.

(1) *Centralbl. f. all. Path.*, 1900, t. XI, p. 308.
(2) *Thèse Paris*, 1905.

B. — Étude « in vitro ». — a) *Lésions unilatérales.* — Castaigne et Rathery, en utilisant une technique spéciale, recherchent l'action *in vitro* du sérum sur le rein découpé en petits cubes ; il faut avoir soin



Fig. 34. — Rein normal de cobaye plongé dans du sérum normal de lapin dont Δ a été amené à — 0°78.

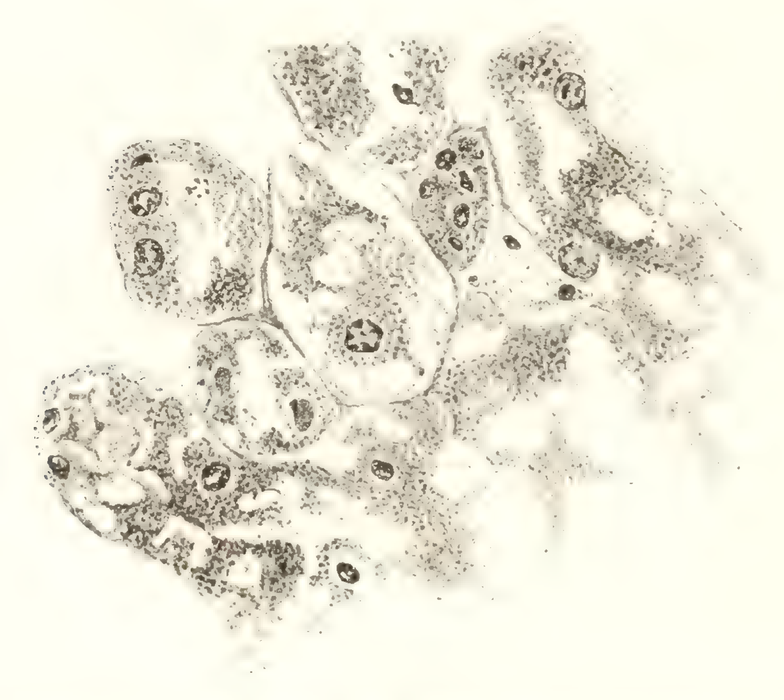


Fig. 35. — Coupe d'un rein normal de cobaye dont les fragments ont séjourné 1/2 heure dans du sérum néphrotoxique de lapin traité par des injections de rein de cobaye ; le point cryoscopique avait été amené à Δ = — 0°78.

d'éliminer l'action osmonocive et ramener le sérum à Δ = — 0°78. Les auteurs ont comparé le sérum de lapins néphrectomisés et celui d'animaux présentant une ligature unilatérale de l'uretère. Le premier ne lèse pas le rein, le deuxième, au contraire, détermine des altérations histologiques fort nettes.

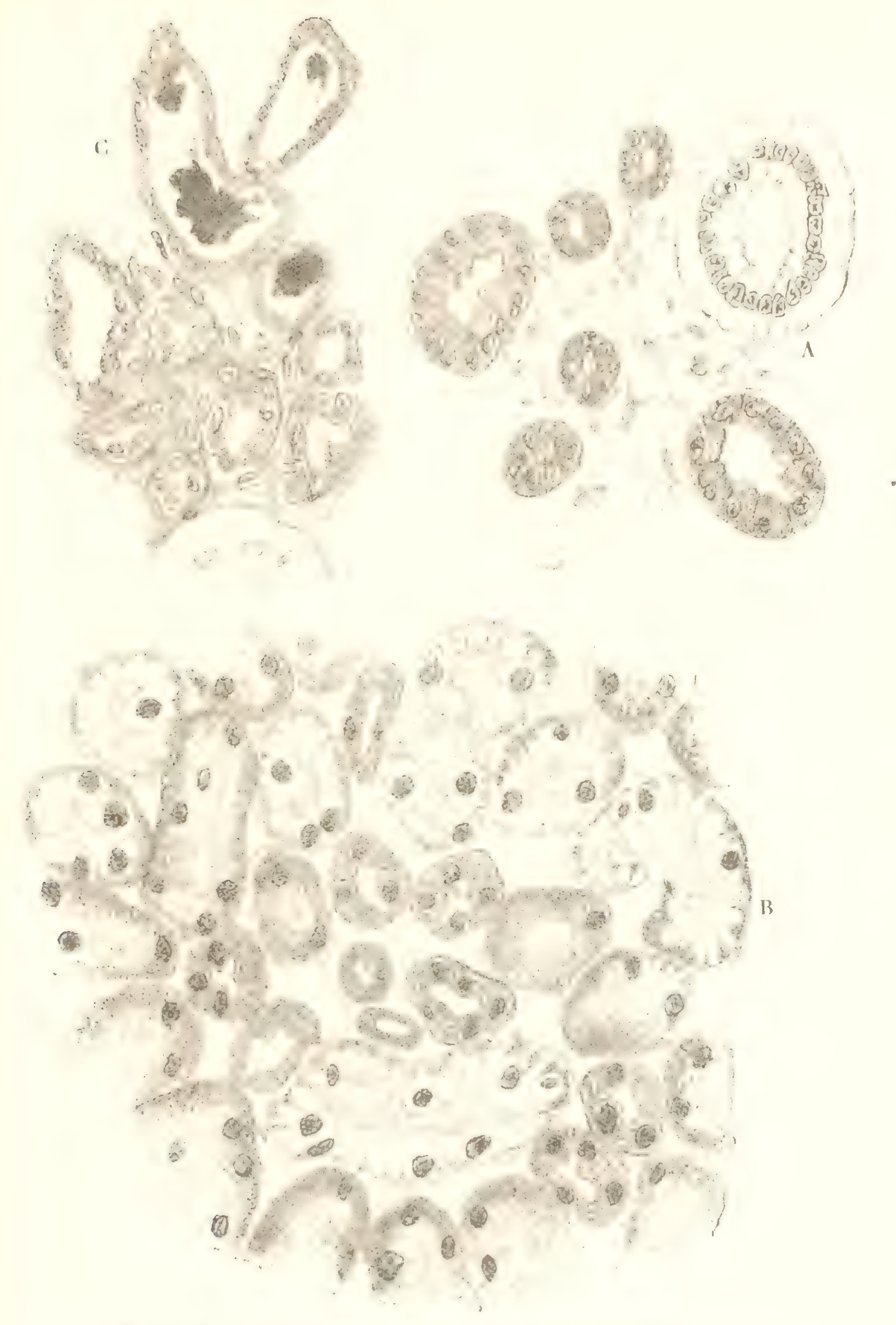


Fig. 36. — Preuves histologiques de l'hérédité en pathologie rénale (Castaigne et Rathery).

A, rein normal de fœtus du cobaye. Les tubes sont plongés dans un tissu embryonnaire très abondant qui a disparu lors de la naissance à terme ; — B, rein de jeune lapin dont la mère avait été traitée par des injections rénales pendant qu'elle était pleine. Tubes contournés présentant des lésions de cytolyse protoplasmique du 2e degré, au milieu d'autres tubes paraissant sains ; — C, rein de jeune cobaye dont la mère avait été traitée pendant qu'elle était pleine par des injections d'émulsion rénale. Lésions de néphrite chronique.

b) *Lésions bilatérales.* — Ces mêmes auteurs recherchent les propriétés néphrotoxiques du sérum d'animaux atteints de néphrite expérimentale : néphrite mercurielle, néphrite par l'acide chromique. Ces sérums lèsent manifestement le rein.

Si on provoque des lésions de néphrite par des toxines bactériennes (toxine diphtérique) on constate d'une part que la toxine diphtérique ne lèse pas le rein *in vitro*, mais que le sérum des animaux traités par la toxine diphtérique et présentant une néphrite aiguë, est doué de propriétés lésionnelles *in vitro* très nettes sur le rein.

CONCLUSIONS. — L'étude *in vitro* du sérum des animaux atteints de lésions rénales nous montre que les substances pouvant léser le rein peuvent être classées en trois catégories :

1° Substances agissant par *osmonocivité* (NaCl, par exemple) ;

2° Substances lésant le parenchyme rénal une fois qu'elles sont introduites dans l'organisme : par exemple, toxine diphtérique ; ne jouissant pas par elles-mêmes des propriétés néphrotoxiques : *substances indirectement néphrotoxiques ;*

3° Substances douées de *propriétés néphrotoxiques directes.*

Cette étude nous montre également que le sérum des animaux atteints de lésions rénales est doué de propriétés directement néphrotoxiques.

3° **Des néphrotoxines en pathologie humaine.** — Ces données expérimentales peuvent être transportées en clinique humaine.

Le sérum d'un homme normal n'est pas toxique *in vitro* pour le rein de lapin ou de cobaye, par contre, le sérum d'un homme atteint de néphrite est toxique *in vitro* pour le rein de lapin ou de cobaye.

Castaigne et Rathery concluent que les néphrotoxines existent chez l'homme comme chez l'animal ; elles sont douées de propriétés nocives vis-à-vis des tubes contournés du rein. Un rein lésé constitue pour son congénère une cause d'altération.

Lepoutre (*Congrès d'Évian*, 1938) étudie dans un rapport d'ensemble le retentissement en clinique humaine d'un rein malade sur son congénère du côté opposé.

4° **Lésions héréditaires du rein.** — Delamarre, Moussu, Léri, Charrin (1) déterminent chez des femelles pleines des lésions unilatérales du rein, ils constatent des altérations du rein des nouveau-nés.

Castaigne et Rathery ont repris systématiquement ces expériences en recherchant d'une part l'état des reins des nouveau-nés, d'autre part, les propriétés néphrotoxiques des liquides amniotiques. Ils concluent que l'injection de parenchyme rénal et de sérum hétéronéphrotoxique à la mère, la lésion unilatérale d'un rein (ligature de la veine rénale), la néphrite chronique chez la mère sont causes chez les descendants

(1) *Acad. Sciences*, 21 juillet 1902.

de lésions du tube contourné : ce sont surtout des lésions aiguës pendant la vie intra-utérine ; après la naissance, ces altérations se manifestent par des lésions chroniques définitives, parcellaires et même des lésions aiguës surajoutées en cas d'intoxication massive de la mère (fig. 36, A. B. C). La constatation de lésions chroniques chez des animaux aussi jeunes peut surprendre au premier abord ; mais on peut faire la même observation chez des reins de nouveau-nés humains.

L'étude des reins de fœtus ou d'enfants morts immédiatement après la naissance, dont la mère était néphritique, a conduit Castaigne et Rathery à édifier le rôle en pathologie humaine de la *débilité rénale héréditaire*.

LA GLYCOSURIE PHLORIZOSIDIQUE

ET LES

GLYCOSURIES SANS HYPERGLYCÉMIE

On a décrit toute une série de glycosuries sans hyperglycémie. Chez le lapin, Bock et Hoffmann la notent après l'injection intraveineuse de grandes quantités de solutions salines ; certains auteurs admettent que chez le lapin toute diurèse abondante s'accompagne de glycosurie, mais l'état du sang dans ces cas a été insuffisamment étudié.

Le nitrate et l'acétate de sodium (Külz) en injection intraveineuse chez le lapin produisent le même effet ; cette glycosurie serait arrêtée par l'injection de sels de chaux.

Même effet pour Hg, chrome, uranium (Brull, Compère, Weckers), et moins fréquemment pour la cantharidine ; on décrit dans ces cas parfois de l'hyperglycémie, mais celle-ci est très inconstante (Pollack, Frank, Konschegg) ; la glycosurie est toujours faible, 0,5 à 1 o/o (Richter) ; elle est plus fréquente en cas d'empoisonnement léger (Richter). L'urane provoque presque constamment de la glycosurie, tandis que, avec le chromate de K, le sublimé, certains sels d'or, le véronal, la glycosurie est très inconstante.

On a beaucoup discuté le mécanisme de ces glycosuries ; les uns admettent que la diurèse empêche la réabsorption du sucre qui doit se faire normalement par les tubes, les autres que les substances précédentes agissent sur la perméabilité glomérulaire d'une façon élective, les autres enfin que les cellules tubulaires voient leur seuil d'activité s'abaisser en ce qui concerne le glucose, en sorte que les substances précédentes permettent aux cellules rénales d'extraire le sucre du sang, alors qu'il est à un taux normal.

En d'autres termes, on admet que *le seuil du glucose s'abaisse*, mais la raison d'être de cet abaissement reste très discutée du fait qu'on ignore en réalité ce que c'est que le seuil et quels sont les facteurs qui agissent sur sa réglementation.

La glycosurie phlorizosidique a été de beaucoup la plus étudiée de ces glycosuries sans hyperglycémie.

Glycosurie phlorizosidique. — Von Mering découvrit que l'ingestion ou l'injection sous-cutanée de phlorizine (ou phlorizoside) déterminait chez les animaux une glycosurie marquée, sans qu'il existât une augmentation du sucre sanguin. Cette absence d'hyperglycémie a été contestée par quelques-uns, on doit admettre que l'augmentation du sucre sanguin, si elle se produit, est insignifiante (Coolen, Pavy, Lépine et Boulud), parfois même le taux du sucre sanguin est abaissé (Lépine, Achard et Delamare) ; chez le chien l'hypoglycémie est fréquente. Fischler a insisté sur cette hypoglycémie phlorizosidique, déjà signalée en 1892 par Minkowski.

F. Rathery et Mme Laurent-Debienne et Kourilsky (1) ont montré que la glycémie artérielle était tantôt normale, tantôt légèrement élevée : 1,34-1,43, tantôt au-dessous de la normale : 0,70-0,87. Ils ont montré qu'il s'agissait souvent de phlorizoside de provenances différentes ; il est possible qu'il s'agisse là d'impuretés ; en tous cas ces variations ne semblent pas influer le taux de glycosurie.

Les différentes espèces animales ne sont pas également sensibles à la phlorizoside : le chien est plus sensible que le lapin et l'homme plus que le chien. Il faut 1 centigramme de phlorizine par kilogramme d'animal pour déterminer de la glycosurie chez le chien ; chez l'homme une dose de 1/2 centigramme est suffisante.

Le taux de la glycosurie n'est pas exactement proportionnel à la quantité injectée, les auteurs ne sont pas ici d'accord, il semble qu'à partir d'une certaine dose, on n'obtient pas d'augmentation de la glycosurie ; Chabanier et Sa avec Ambard disent que dans ces cas la phlorizine a annihilé le seuil du glucose. Quand on répète les injections à quelques jours d'intervalle, la glycosurie de cette seconde injection serait plus forte (Coolen).

Smith, par contre, estime que si on fait immédiatement une deuxième et massive injection de phlorizine, on n'augmente pas l'excrétion de glucose au-dessus du taux obtenu par la première dose.

De plus, les doses employées jouent un rôle au point de vue des autres phénomènes constatés, par exemple l'élimination de l'acide phosphorique, très accrue avec de fortes doses, est diminuée avec de petites (Lépine et Maltet).

La *voie d'introduction* de la phlorizine a une grosse importance.

L'ingestion donne des résultats inconstants, il faut utiliser de fortes doses, car dans l'intestin la phlorizine se dédouble et la phlorétine ainsi formée est moins active. L'*injection sous-cutanée* donne de bien meilleurs résultats.

La durée d'action de la phlorizine serait de 7 heures pour le lapin

(1) *Soc. Biol.*, 1931, t. CIII, p. 473.

(Lusk), de 7 heures pour le chien, lorsque la phlorizine est dissoute dans les alcalis ; quand on la suspend dans l'huile (Cullen) l'effet pourrait se prolonger pendant 7 jours.

Lusk, pour obtenir chez l'animal une glycosurie constante et un effet constant, injecte trois fois par jour la phlorizine dissoute dans une solution carbonatée : la dose serait de 1 gramme chez le lapin et le chat, de 2 grammes chez le chien de taille moyenne.

Taux du glucose et composition des urines. — Le taux du sucre excrété suit une courbe parabolique ; le maximum de la polyurie est atteint plus rapidement que celui de la teneur de l'urine en sucre.

Le sucre urinaire varie de 3 à 10 ou 15 o/o pour Cushny. Ces fortes glycosuries ont été rarement signalées ; la concentration urinaire peut s'élever à 100 fois celle du plasma sanguin.

Chez le chien de mer, le chien et l'homme, Homer W. Smith, Joliffe, Clark et Smith, Shannon et Smith ont étudié l'action comparée du phlorizoside (1) sur l'excrétion du xylose, du sucrose, du raffinose, du glucose et de la créatinine. Afin d'éviter des redites nous étudierons ces expériences en discutant le mécanisme de la glycosurie phlorizosidique (2).

Le volume des urines est augmenté, mais la diurèse est légère.

La quantité totale des chlorures éliminés reste d'une façon générale *inchangée*, le pourcentage s'abaisse (Lœwi). Ruschaupt, Cushny, chez le lapin, notent une légère augmentation de la quantité totale et du pourcentage des chlorures ; Lépine et Maltet ont fait la même constatation chez le chien ; Biberfeld observe au contraire une diminution de la quantité totale des chlorures.

L'urée, l'azote total (parfois on constate une baisse de l'urée), ne sont pas modifiés. Lépine constate cependant une élévation du taux de l'urée, mais si on prolonge les injections, les troubles du métabolisme général résultant de l'excrétion de sucre, déterminent une augmentation de l'excrétion azotée et les modifications urinaires qu'on retrouve dans le jeûne hydrocarboné (Cushny).

Lépine, Bendix, Astolfoni constatent dans ces cas une augmentation considérable de l'excrétion azotée, de l'acide phosphorique, une diminution de l'acide oxalique. Le taux de la substance injectée joue ici probablement un rôle.

White et Monaghan, Pitts estiment que la phlorizine provoque une

(1) Sans phlorizine, l'excrétion de créatinine dépasse normalement de beaucoup l'excrétion de xylose ou de sucrose, surtout chez le chien de mer ; chez ce dernier, après la phlorizine, elle s'abaisse presque au niveau des autres substances (Marshall et Grafflin-Shannon).

(2) Chez le chien de mer, *Squalus acanthus*, il n'y a pas d'excrétion d'urée en cas de sécrétion normale, comme chez les Élasmobranches.

perturbation inexpliquée de l'excrétion des phosphates inorganiques ; celle-ci s'élèverait en même temps que le taux des phosphates plasmatiques. En réalité les phénomènes seraient plus complexes.

Lambrechts a montré qu'il y a d'abord une chute très forte, sinon une suppression complète de l'excrétion du phosphate, puis ensuite l'excrétion réapparaît en même temps que la phosphatémie s'élève (L. Brull).

Krause et Cramer, Cathcart et Taylor, Wolf, Benedict et Osterberg signalent une abondante excrétion de créatine.

Chabanier et Moreno (1) ne notent pas de modification de la sécrétion uréique ; le seuil des chlorures ne s'abaisserait pas.

On peut donc admettre que, d'une façon générale, la phlorizine détermine une série de modifications urinaires, la plus connue est la glycosurie avec une augmentation légère de la diurèse.

Effets de la diurèse sur la glycosurie. — On a cherché à étudier les effets de la diurèse provoquée sur la glycosurie.

1° *On provoque la diurèse, chez un sujet présentant de la glycosurie phlorizique.*

Weber estime que le sucre total excrété est augmenté.

Knopf et Lœwi, Neubauer n'admettent aucune modification, bien que de leurs expériences on puisse conclure à une très légère augmentation du sucre.

Ces augmentations relèveraient très probablement pour Cushny de modifications de la glycémie, mais le fait n'a été ni confirmé, ni infirmé.

2° *On injecte de la phlorizine à un sujet en état de polyurie expérimentale.*

Spiro et Vogt utilisent comme diurétique les injections intraveineuses de glucose ; la phlorizine provoque une élévation de la concentration du sucre urinaire, les urines diminuent de quantité. Ils constatent la même réduction du volume urinaire lorsque la polyurie a été provoquée par des injections de chlorure de sodium. Ces mêmes auteurs prétendent que si on utilise le sucre de canne, l'injection de phlorizine augmente l'excrétion du sucre de canne et on ne constaterait pas de glucose dans l'urine. Le fait paraît tellement anormal qu'il mériterait confirmation.

Substances empêchantes et favorisantes. — Frouin, Castriota admettent que le bleu de méthylène empêche la glycosurie. Achard, Delamare, Rathery n'ont pas constaté cet effet.

Ferranini estime que l'atropine gène la glycosurie phlorizique, Baer et Blum font la même constatation avec l'acide glutamique chez le chien et Wilenko et Castriota chez le lapin.

Rathery fait remarquer que l'acide glutamique détermine de l'albu-

(1) *Soc. biol.*, 5 avril 1913.

minurie avec oligurie et parfois même de l'anurie, en sorte que la lésion rénale peut expliquer l'absence de glycosurie phlorizique.

Les extraits thyroïdien, parathyroïdien, hépatique, salivaire, nerveux, entraveraient la glycosurie phlorizique, l'adrénaline paraît sans influence.

Le nitrate d'urane détermine comme la phlorizine une glycosurie sans hyperglycémie mais son action est plus énergique ; cela tiendrait, pour Weeks, à ce que la phlorizine se concentre très rapidement dans le rein.

Le jeûne (Minkowski) n'empêche pas la glycosurie phlorizique, la réserve de glycogène paraît donc indépendante de la glycosurie phlorizique (1) ; l'ingestion d'amylacés n'augmenterait pas la glycosurie.

La glycosurie augmente avec l'ingestion d'acides aminés et d'asparagine.

L'ablation du pancréas n'empêche pas la production de glycosurie phlorizique (Minkowski, Hedon). Lépine note une exagération de la glycosurie, mais dans le sang c'est une diminution de l'hyperglycémie (Lépine et Minkowski) ; en cas d'anurie il y a suppression complète de l'hyperglycémie (Hedon).

Hellin et Spiro, Schlayer ont montré que dans la néphrite cantharidienne expérimentale la phlorizine ne produisait plus de glycosurie.

Recherches expérimentales concernant le mécanisme de la glycosurie phlorizique. — La glycosurie phlorizique est un acte *rénal*. Le fait est admis par tous aujourd'hui.

Zuntz a fait à ce sujet une expérience très démonstrative : il place une canule dans chaque uretère d'un chien, puis il injecte de la phlorizine dans l'artère rénale d'un côté. Le sucre apparaît dans l'urine au bout de quelques minutes de ce côté seulement, ce n'est que plus tard que l'autre rein sécrète du sucre. Cette expérience a été confirmée par Lépine, Pavy, Brodie, Siau. Zuntz constate que pendant la glycosurie, le sang de la veine rénale est plus riche en sucre que le sang artériel. Levene, Biedl et Kolisch font la même observation ; Lépine, 3 heures après l'injection de phlorizine, note une augmentation de sucre dans les veines rénales par rapport au sang artériel et par rapport au sang des veines sus-hépatiques. Les chiffres de Lépine n'entraînent pas la conviction, car les différences constatées sont vraiment bien faibles. Nash trouve au contraire que le sang de la veine rénale est moins riche en sucre que le sang de l'artère. De Barr et Verney, utilisant la perfusion « cœur-poumons », constatent que le sucre sécrété par le rein est proportionnel à la perte de sucre dans le sang perfusé.

Brull et Compère (1931), se servant de l'anastomose du rein au cou, montrent :

(1) Cette affirmation est trop absolue car on sait que souvent durant le jeûne, le glycogène du foie persiste ou en tout cas ne disparaît qu'incomplètement.

1° Que les reins provenant d'un animal phloriziné mis au cou d'un animal normal ne donnent pas des urines glycosuriques ;

2° Que les reins normaux mis au cou d'un animal phloriziné fournissent des urines glycosuriques ; il faut donc qu'il y ait de la phlorizine dans le sang qui irrigue le rein.

R. Weekers insiste sur ce fait que le phlorizoside apporté par le sang, amène très rapidement au niveau du rein une modification dont la conséquence est la glycosurie. Dès que le toxique disparaît du sang, le rein reprend son fonctionnement normal. Dans la glycosurie par l'urane il en est tout autrement (voir Néphrite uranique).

La phlorizine peut abolir entièrement le seuil sans entraver la diurèse. Malgré l'hypoglycémie provoquée par l'insuline, l'injection de phlorizine élève considérablement la glycosurie.

Biedl et Kolisch ont noté que le sang des veines sus-hépatiques était plus riche en sucre que normalement.

Nous avons vu que l'*hyperglycémie était absente ou à peine marquée.*

De nombreuses recherches ont été effectuées pour donner une explication du phénomène et localiser le siège de la sécrétion du sucre.

1° *On a tout d'abord étudié le travail du rein en bloc.*

Lépine et Maltet ne notent aucune augmentation de l'élimination du trisulfonate de rosaniline.

Barcroft et Brodie signalent une augmentation dans la consommation d'oxygène.

2° On a *recherché les modifications histologiques au niveau du rein.*

Chez des chiens traités pendant quelques jours par de la phlorizine, Trambusti et Nesti, Kossa, Seelig trouvent une nécrose des tubes contournés, Policard et Garnier (1) notent à la suite d'injections de fortes doses de phlorizine au rat (1/2 centimètre cube solution saturée dans l'eau distillée) de la dégénérescence vitreuse des seuls tubes contournés par îlots circonscrits sans lésion glomérulaire. Coolen ne constate aucune albuminurie, Kossa chez les lapins décrit une altération des cellules tubulaires et de l'albuminurie.

Lazarus injecte pendant 3 mois à des cobayes de la phlorizine et pendant 8 mois leur fait ingérer 1 gramme de cette substance ; il aurait constaté de la nécrose vasculaire et une hypertrophie des îlots de Langerhans pancréatiques.

3° On a tenté de localiser la production du sucre en comparant respectivement la *teneur en glucose des substances corticales et médullaires.*

Seelig trouve des cristaux de phénylglucosazone principalement dans le tissu interstitiel intertubulaire ; il en note quelques-uns dans la capsule et n'en retrouve aucun dans les tubes.

Nishi note que tandis que, chez les animaux normaux, la médullaire ne renferme pas de sucre, elle en contient après les injections de phlori-

(1) *Soc. biol.*, 15 juin 1907.

zine avec un plus fort pourcentage que le cortex. Cette constatation n'a que peu de valeur, car cette élévation du taux du sucre peut provenir de la présence de sucre dans l'urine renfermée dans les tubes.

4° On a étudié les rapports entre la *glycosurie phlorizique et les modifications de la circulation rénale.*

On constate une légère chute de la pression sanguine et une diminution légère du volume du rein par vaso-constriction ; mais cet effet est transitoire et semble résulter d'une action purement mécanique de l'injection. Pavy, Brodie et Siau ne constatent aucune augmentation de volume du rein.

Schwarz, Barcroft et Brodie n'observent aucune augmentation du débit sanguin.

On peut donc conclure que la glycosurie phlorizique est indépendante des modifications de la circulation rénale.

5° On a *cherché les effets de l'obstruction de l'uretère.*

Schwarz, Brodie et Cullis trouvent que dans les urines du côté obstrué, le sucre s'élève en quantité globale et en pourcentage.

Allard trouvait chez l'homme dans ces mêmes circonstances que le pourcentage du sucre était augmenté, bien que sa quantité globale fût légèrement diminuée ; le volume de l'urine et le pourcentage des chlorures étaient également diminués.

Lépine et Boulud injectent de la phlorizine dans un des uretères, le rein ainsi traité laisse passer moins de sucre ; cela tiendrait à des troubles provoqués dans le rein par cette injection.

Cushny fait remarquer que le glycose se comporte alors de la même façon que l'urée qui, normalement, ne peut être résorbée par les tubes rénaux.

Silvestrini et Nesti constatent une légère hyperglycémie chez le lapin quand on a lié les deux uretères ou pratiqué la néphrectomie avant l'injection de phlorizine. Si dans ce dernier cas on injectait des extraits de rein après l'injection de la phlorizine l'hyperglycémie ne se produisait pas.

6° On a utilisé le *rein de grenouille pour chercher à localiser le lieu de la sécrétion.*

Bainbridge et Beddard, Cushny, après ligature de l'artère rénale (suppression du glomérule), constatent que l'injection de phlorizine dans le sac lymphatique produit une excrétion d'un corps réducteur. Nosberg fit des constatations analogues, mais ses expériences manquent de précision.

Bainbridge et Beddard, Cushny, en ligaturant l'artère rénale n'empêchent pas la circulation lymphatique et il peut se faire que l'action glomérulaire ne soit pas totalement exclue.

Ferranini en liant la veine porte rénale empêche la glycosurie.

Cullis en perfusant avec la solution de Ringer renfermant 0,1 o/o de phlorizine à travers la veine porte rénale observa de la glycosurie : l'addition de glucose augmente notablement l'action de la phlorizine.

Ces expériences perdent de leur valeur du fait des concentrations trop hautes employées par Cullis ; les cellules rénales seraient altérées (Bainbridge et Beddard).

7° *La section des nerfs rénaux n'empêche pas la glycosurie.*

8° La néphrite provoquée par le *chromate*, l'*aloïne*, ou la *cantharidine* empêche la *glycosurie phlorizique* (Schabad, Richter, Weberg) si la lésion est suffisamment intense ; si Hellin et Spiro n'obtiennent pas le même résultat avec le chromate et l'aloïne, cela provient très probablement à ce que les lésions rénales étaient peu marquées.

Baer et Blum, avec une série d'acides organiques bibasiques, Underhill, avec l'acide tartrique empêchaient la glycosurie phlorizique, très probablement par un mécanisme analogue.

Il résulte de ces faits qu'une lésion rénale empêche la glycosurie phlorizique ; aussi a-t-on proposé d'utiliser la recherche de la glycosurie phlorizique chez l'homme pour apprécier la valeur fonctionnelle des reins (Klemperer, Achard, Delamare, Casper et Richter, Renner).

9° La glycosurie phlorizique n'*entraîne pas d'insuffisance glycolytique* (Achard, Desbouis), car elle n'empêche pas l'augmentation d'exerétion de CO^2 pulmonaire après l'injection de glucose.

Lépine avec Boulud admet que la glycolyse *in vitro* est augmentée. Il n'y a pas exagération de l'hyperglycémie provoquée.

10° Le *rôle du foie* a été étudié par plusieurs auteurs. Paulesco constate que la phlorizine ne diminue pas le pouvoir de fixation du glycogène dans le foie et les muscles (comme il l'a observé dans le diabète pancréatique expérimental). J. Teissier et Rebattu ont pensé que le foie intervenait dans le phénomène de la glycosurie phlorizique, car on peut faire réapparaître la glycosurie phlorizique absente en cas de lésion rénale, par l'injection de 5 centigrammes de glycogène. Ils en concluent que la signification clinique de la glycosurie phlorizique est bien plus d'ordre hépatique que rénal. Lépine répond qu'on peut provoquer de la glycosurie par injection d'une forte dose de glycogène et cela indépendamment de l'état du foie ; de plus, la section de la moelle entre la cinquième cervicale et l'une des premières dorsales qui inhibe le foie n'empêche pas la glycosurie phlorizique ; enfin Thiel a observé la glycosurie phlorizique chez des oies privées de foie.

Alexandresco, Dersca, Ciocalten, Popovici, Lupa dénient tout rôle au foie dans la glycosurie phlorizique.

Rosenfeld a noté sous l'influence de la phlorizine des variations des quantités absolues des graisses dans le foie.

La bile du chien phloriziné ne renferme pas de sucre (Brauer).

Les travaux de Fischler sur la glycosurie phlorizique sont d'une importance capitale. Il a montré que la phlorizine amène « la disparition totale de la réserve glycogénique des muscles et du foie », la glycémie tombe à des chiffres très bas. Le chien à jeun traité par la phlorizine surtout s'il est atteint de fistule d'Eck présente des troubles convulsifs avec hypoglycémie ; on pourrait même obtenir la disparition complète

du sucre sanguin. Fischler a décrit le premier ce syndrome sous le nom d'*intoxication glycoprive ;* celle-ci « serait analogue aux accidents post-insuliniques que Banting et Best découvrirent plus tard ».

On constate au niveau du foie des troubles du métabolisme des albumines et des graisses secondaires à la disparition du glycogène (augmentation des échanges azotés, acidose, etc.).

Rathery, Kourilsky, Mlle S. Gibert et Mme Laurent-Debienne et de Traverse au cours de longues recherches (1), ont fait une série de constatations concernant l'*action de la phlorizine sur le glycogène du foie avec ou sans insuline.*

Ils ont tout d'abord confirmé les recherches de Fischler concernant l'*effondrement* du glycogène hépatique chez les chiens inanitiés traités par la phlorizine, mais le taux du glycogène n'est jamais nul ; quant au glycogène musculaire il s'abaisse également, mais contrairement à Fischler, qui admettait sa disparition complète, les auteurs précédents constatent qu'il *persiste encore à un certain taux.*

Ils constatent de plus un fait dont Fischler n'avait pas parlé, c'est que malgré cet effondrement du glycogène hépatique (1), la glycémie sus-hépatique continue à *être plus élevée que la glycémie porte : le foie fabrique donc du sucre, malgré cet effondrement du glycogène* (2). De plus l'état des glycémies artérielles et veineuses est absolument indépendant de celui du glycogène ; les sujets à glycémie normale, ou à glycémie fortement abaissée ont subi les uns et les autres un effondrement du glycogène.

L'inanition à elle seule ne provoque pas le même effondrement du glycogène, qu'on voit survenir du reste même chez les chiens non inanitiés après action de la phlorizine. Cet effondrement du glycogène est du reste variable d'un sujet à l'autre comme intensité mais il est le plus souvent très marqué.

Si on soumet le chien phloriziné à des injections intraveineuses, intraduodénales, ou à des ingestions massives de glucose, on ne constate que d'une façon inconstante une augmentation du glycogène et celle-ci est souvent faible. Comme à la suite d'injections intraduodénales de glucose, le sang porte est très riche en sucre et que le sang sus-hépatique a une glycémie plus basse que le sang porte, le foie doit emmagasiner le glucose sous une forme différente que le glycogène parce que le taux de ce dernier reste souvent très bas. Les modifications du glycogène musculaire sont dans ce cas indépendantes de celles du glycogène hépatique et elles sont elles-mêmes très inconstantes.

11° Nash et Benedict estiment qu'il y aurait dans la glycosurie phlo-

(1) Insuline et glycogène. *Soc. de Biol.*, 1929, 1930, 1931 ; *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, 1930, t. VI, n° 1, 1932, t. VIII, n° 3 ; *Bull. Soc. Chimie Biol.*, février 1932, t. XIV ; *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1938.

(2) La glycémie artérielle est plus basse que la glycémie sus-hépatique ; ce n'est donc pas le sucre de l'artère hépatique qui explique l'élévation du sucre du sang sus-hépatique.

rizique des *troubles du métabolisme* : soit un trouble dans la combustion des tissus, soit un trouble dans la transformation du glucose en acide lactique (Embden, Isaac), soit une inhibition du pancréas par la phlorizine (Ringer).

Brasch signale que dans le diabète phlorizique les pentoses sont utilisés alors qu'ils ne le sont presque pas par l'organisme sain. Kraus note un appauvrissement de l'organisme en leucine. On constaterait une exagération de l'excrétion azotée et de l'excrétion du phosphore.

Il semble qu'on doive admettre que le sucre se forme aux dépens des protides ou des graisses, car la glycosurie est indépendante de la réserve du glycogène, de l'ingestion des hydrates de carbone, et se produit même pendant le jeûne. D'après des expériences de Lœwi contredites par Pflüger et Junkersdorf, le sucre ne proviendrait pas de la graisse.

Le rapport $\frac{D}{N}$ serait de 3,65 chez le chien à jeun et phloriziné ; il se maintiendrait constant.

Chez le chien phloriziné le quotient respiratoire ne s'élèverait pas à la suite de l'ingestion des hydrates de carbone (fait du reste discuté).

Cushny avait comparé les modifications urinaires survenant au cours de l'intoxication phlorizique répétée à celles survenant dans le jeûne hydrocarboné ; on a même décrit de l'acétonurie (Geelmuyden) ; en redonnant des hydrates de carbone à l'animal ainsi traité on fait disparaître l'acétonurie contrairement à ce que prétendait Paderi.

Ringer et Lusk notent une diminution dans l'oxydation du sucre ingéré ; Nash, Samsum et Woodyatt, Wierzuchowski font remarquer qu'une partie du sucre ingéré est oxydé.

12° Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'action de l'insuline dans la glycosurie phlorizique. *L'insuline chez les chiens phlorizinés* produit une action d'épargne sur le métabolisme protéique ; une large diminution dans l'excrétion des phosphates inorganiques, une diminution ou une suppression de l'acidose et de l'acétonurie, une réserve considérable du glycogène, emmagasiné dans le muscle et dans le foie, un effet nul sur l'excrétion de créatinine. Nash (1) pense qu'il n'y a pas de différence très grande entre les effets obtenus par le glucose seul et le glucose + l'insuline.

Ringer (2) pense qu'il y a combustion exagérée du sucre après l'injection sous-cutanée d'insuline à un chien phloriziné. Le quotient respiratoire s'élève.

Gaebler et Murlin (3) constatent que l'injection sous-cutanée d'insuline chez un chien phloriziné amène une réduction de l'excrétion du sucre et une augmentation du quotient respiratoire, fait constaté déjà par d'autres auteurs.

(1) *J. biol. Chem.*, 1923-1924, p. 453 ; 1925, n° 2, p. 870.
(2) *J. biol. Chem.*, 1923, p. 483.
(3) *Biol. chem.*, décembre 1925, p. 734.

Après administration d'insuline chez le chien phloriziné, la glycosurie s'abaisse (Cori, Lépine, Hédon), la glycémie s'abaisse également (Nash, Ringer, Colwell) sans disparition de celle-ci (Sordelli, Pico et Mazocco, Cori). D'après Anderson, la phlorizine rendrait les souris plus résistantes à l'action de l'insuline.

Rathery, Kourilsky, Mlle Gibert, Mme Laurent-Debienne, de Travene ont étudié systématiquement l'action de l'insuline sur la glycosurie, la glycémie et le glycogène hépatique et musculaire après l'injection de phlorizine chez le chien au jeûne.

L'injection d'insuline chez des chiens dont le glycogène a en grande partie disparu par injection préalable de phlorizine, provoque rarement un abaissement de la glycosurie ; celle-ci reste très élevée, parfois plus élevée qu'avant, malgré l'hypoglycémie.

La glycosurie qui, avant l'injection d'insuline était de 49 grammes avec une glycémie de 1,01, restait à 49 grammes, avec une hypoglycémie de 0,74. Chez un autre chien, une glycosurie de 52 grammes avec une glycémie de 1,05 montait à 84 grammes avec une glycémie de 0,75.

Quant au glycogène hépatique, il se relève très rapidement, mais inconstamment, sous l'influence de l'insuline, le glycogène musculaire au contraire s'abaisse. Le fait a d'autant plus d'importance que chez le chien normal, l'insuline le plus souvent abaisse le glycogène du foie.

Pendant l'hypoglycémie maxima, la glycémie sus-hépatique restait supérieure à la glycémie porte et l'écart même avait augmenté, bien que le taux glycémique se fût abaissé dans tous les territoires ; elle reste supérieure à la glycémie artérielle. Parfois on constate une légère poussée hyperglycémique transitoire.

On a proposé diverses théories pour expliquer cette action de l'insuline chez le chien phloriziné. Il semble bien qu'on doive rejeter (Nash) l'idée d'une influence directe de l'insuline (Ringer) sur le métabolisme hydrocarboné. S'agit-il d'une action sur le métabolisme des protéines, sur celle des graisses, on ne saurait conclure.

Lundsgaard et Holboell estiment que dans le diabète phlorizique, il y a inactivation de l' « insuline complémentaire », d'où entrave à la formation du « nouveau glucose assimilable ».

Ringer admet que la phlorizine inhibe la sécrétion pancréatique de l'insuline, Gaebler et Murlin qu'elle inactive l'insuline et neutralise l'insuline tissulaire. Nash et Benedict (1), Cori (2) estiment au contraire que la phlorizine ne modifie pas sensiblement la quantité d'insuline pancréatique.

Théories rénales concernant la glycosurie phlorizique. — De l'ensemble des très nombreux travaux parus dans ces dernières années sur

(1) *Biol. chem.*, 1924, p. 423.
(2) *Am. journ. physiol.*, 1924-1925, p. 708.

le diabète phlorizique, il semble qu'on doive conclure avec Kempner que le rôle du rein est loin d'expliquer tous les phénomènes constatés ; la phlorizine déterminerait un trouble du métabolisme hydrocarboné portant sur le pouvoir formateur et l'utilisation du sucre. Le foie intervient certainement sur l'éclosion de ces phénomènes. Nous ne retiendrons ici que les théories rénales.

1° *La phlorizine fait apparaître une fonction nouvelle de la cellule rénale, elle sécrète du sucre* (Lœwi, Pavie). Cushny trouve irrationnel d'admettre que sous l'influence d'une drogue ou d'un poison se révèle une fonction nouvelle des cellules.

Le mécanisme de cette sécrétion est envisagé de façons différentes :

Pour Minkowski, il s'agirait d'un dédoublement de la phlorizine dans la cellule rénale.

La phlorizine est un glucoside composé de glucose et de phlorétine ; cette dernière cause la glycosurie comme la phlorizine, quoique de façon moins marquée. Minkowski suggère que la phlorizine est dédoublée dans le rein, elle abandonne son glucose et la phorétine se combine à nouveau avec le glucose du sang pour reformer de la phlorizine. Mais on s'expliquerait mal l'élimination d'une telle dose de glucose.

Biberfeld (1907) admet que normalement le sucre du sang n'est pas excrété parce que les cellules rénales l'utilisent pour leur propre nutrition, opinion admise également par Frank ; la phlorizine empêche la combustion du sucre par les cellules.

Levene pense que le sucre se produit aux dépens des protéines, et O. Lœwy émet l'idée que le sucre serait plus lâchement uni aux matières protéiques du sang qu'à l'état normal, mais le sang de l'animal intoxiqué par la phlorizine ne laisse pas mieux dialyser son sucre que le sang normal (Lépine et Boulud).

Pavy, Brodie et Siau estiment que les cellules tubulaires forment du sucre aux dépens de quelques constituants du sang, d'une combinaison spéciale du glucose (Lœwi), peut-être du sucre protéidique.

Lépine admet un dégagement du sucre libre aux dépens du sucre virtuel, dans les capillaires du rein ; la phlorizine agirait sur l'endothélium vasculaire qui sécrète une cytase qui, passant dans le sang, amènerait aux dépens du sucre virtuel, un dégagement de sucre dans les capillaires du rein. L'endothélium des vaisseaux du rein n'est pas le seul sensible à l'action de la phlorizine ; celui des capillaires pulmonaires le serait également ; pour Lépine, tous les chiens phlorizinés ont plus de sucre dans le sang de la carotide que dans celui du ventricule droit. D'autres organes seraient également sensibles à cette action ; et c'est ainsi, pour Lépine, qu'on pourrait expliquer l'hyperglycémie chez les animaux dont les vaisseaux du rein étaient liés ou les reins extirpés (Coolen, Levene, Leone).

La phlorizine provoquerait donc un dégagement du sucre aux dépens du sucre virtuel. Nous avons repris les expériences de Lépine avec Bierry, nous pensons que l'existence de la cytase endothéliale est bien

problématique, en tout cas rien ne permet d'admettre l'existence d'un sucre virtuel faiblement combiné se dégageant spontanément. Quant aux modifications du sucre libre et protéidique dans les veines rénales, les résultats de nos expériences ne sont pas concluantes.

Lundsgaard admet que la phlorizine bloque la phosphorylation ; or ce serait grâce à une phosphorylation que le glucose est absorbé par le rein (Robison).

2° *Le rein présenterait une perméabilité anormale au glucose sous l'influence de la phlorizine.*

Abaissement du seuil. — Ambard estime que la glycosurie phlorizique rentre dans le groupe des glycosuries secondaires au nitrate d'urane, sublimé, chromate de potasse, survenant sans hyperglycémie.

La phlorizine abaisse le *seuil du glucose*, dans certains cas même la dose injectée est suffisante pour annuler le seuil (Ambard et Chabanier) ; par contre, la constante uréo-sécrétoire n'est jamais altérée. Cet abaissement du seuil est la seule modification fonctionnelle que détermine la phlorizine dans le rein. Chabanier constate que les injections de phlorizine influent sur le seuil du glucose alors que le seuil de Cl reste inchangé.

Chabanier pense qu'il ne s'agit pas d'un abaissement pur et simple du seuil, mais d'une diminution de la souplesse du seuil à suivre les inflexions de la glycémie. On pourrait objecter à Ambard et à ses collaborateurs qu'en disant que la phlorizine abaisse le seuil, ils ne font que traduire ce fait que la cellule rénale sous l'influence de la phlorizine est plus perméable au sucre que normalement ; ils ne nous donnent aucune explication sur la cause de cette hyperméabilité.

Causes de l'hyperperméabilité. — Différentes hypothèses ont été émises pour l'expliquer. Elles sont avant tout basées sur les théories admises concernant la sécrétion normale du rein.

A. — Les auteurs qui admettent que la *cellule du tube contourné est l'élément actif de la sécrétion rénale, tentent d'expliquer la glycosurie phlorizique par une perméabilité exagérée de cette cellule au sucre.*

La cellule rénale sous l'influence d'une action toxique de la phlorizine laisserait filtrer le sucre qu'elle retient normalement.

Cet état d'hyperperméabilité serait pour d'autres influencé par les variations du *p*H humoral. Hamburger et Brinkmann ont montré que la perméabilité rénale serait sous la dépendance de la proportion de Ca et de K dans le sang et de celles des ions H. Cammidge et Howard estiment que dans les glycosuries sans hyperglycémie, il existe de *l'hypocalcémie ;* or celle-ci modifiant l'état du *p*H cellulaire rénal, fait varier sa perméabilité, le rein devient perméable au glucose quand la proportion de calcium dans le sang tombe au-dessous de 5 milligrammes o/o. Ambard et Schmid considèrent de leur côté que l'abaissement des seuils

des bases minérales serait fonction des ions H, ils concluent qu'ils « règlent la position des seuils des bases minérales au niveau du rein ».

Enfin d'autres auteurs font intervenir le *système nerveux*. Grote avait montré que les déséquilibrés vago-sympathiques et surtout sympathiques présentent une sensibilité exagérée à la phlorizine. Dunner estime que la phlorizine agit par l'intermédiaire du sympathique.

B. — *Les auteurs qui avec Cushny considèrent que normalement la cellule rénale réabsorberait le sucre sécrété par le glomérule, admettent que dans la glycosurie phlorizosidique les phénomènes de réabsorption normale ne se produisent pas et la cellule du tube contourné devenant imperméable, le sucre apparaît dans les urines.*

Cushny note tout d'abord que la formation du sucre est intimement liée à la sécrétion de l'urine, il injecte de la phlorizine à un chat et lorsque la glycosurie est établie, il enlève un rein et sectionne la moelle pour empêcher la sécrétion de l'urine. Au bout d'une heure on enlève le second rein et on dose le sucre dans les deux reins ; on ne trouve aucune augmentation de sucre dans le deuxième par rapport au premier. Cushny conclut que l'absence de sécrétion de l'urine empêcherait la formation du sucre ; il s'ensuit que sucre et urine sont éliminés par la même voie : le glomérule.

Ceci établi, il propose la théorie suivante :

Le sucre est éliminé par la capsule glomérulaire normalement, puis repris par les cellules tubulaires. En cas d'hyperglycémie, le sucre ne pouvant être réabsorbé en quantité suffisante, passe dans l'urine. Dans la glycosurie phlorizosidique, rien n'est changé au point de vue de la filtration glomérulaire ; mais la réabsorption tubulaire est diminuée (Marshall et Graffin, Smith) ou arrêtée par une action spécifique tout à fait différente de l'action normale puisque ni la réabsorption de NaCl ni celle de l'eau ne sont modifiées.

Höber insiste également sur la diminution du pouvoir de résorption du rein pour tous les sucres à la suite d'injection de phlorizoside, mais celui des acides aminés, du Cl, de la P. S. P., de l'acide urique reste normale ; il y a donc *diminution spécifique* de la perméabilité.

Homer W. Smith étudie l'excrétion de la créatinine et de l'urée en rapport avec celle des sucres métabolisés chez le chien de mer (*Squalus acanthus*), le chien et l'homme, après injection de phlorizoside.

Chez le chien de mer, l'administration de phlorizoside provoque l'excrétion de glucose. Le xylose et le sucrose (ce dernier après administration parentérale) sont traités comme une substance inerte et excrétés à un taux assez constant ; le phlorizoside provoque une élévation de l'excrétion de glucose à un taux comparable (Marshall et Graffin). Il s'ensuivait que le glucose, le xylose et le sucrose sont excrétés exclusivement par filtration glomérulaire, le xylose et le sucrose sont éliminés, le glucose est réabsorbé activement par les tubules sauf chez l'animal phlorizosidé, chez lequel la réabsorption est partiellement ou

totalement bloquée. Quant à l'excrétion de la créatinine, elle est après le phlorizoside, abaissée et se rapproche de l'excrétion du xylose ou du glucose. Ce fait montre que la créatinine est sécrétée chez cet animal en partie importante par les tubules et que cette sécrétion est inhibée par le phlorizoside (Clarke et Smith, Shannon). Pour ces auteurs, il y aurait dissociation entre l'augmentation de l'excrétion du glucose et la non-augmentation de l'excrétion du xylose et du sucrose. Seul de ces trois sucres, le glucose aurait sa réabsorption entravée.

Chez le chien normal, l'excrétion simultanée de xylose et de sucrose est identique pour ces deux sucres. Dans les expériences avec des chiens phlorizosidés, le trisaccharide (raffinose) présente le même degré d'excrétion que le glucose (Jolliffe-Shannon et Smith) ; pour le xylose, le sucrose et le glucose donnant des excrétions identiques dans les mêmes conditions, il semble bien que ces sucres sont brûlés de la même manière par le rein (Shannon).

Le phlorizoside provoque parfois une chute dans l'excrétion absolue du xylose « pour des raisons obscures » (H. W. Smith). Le phlorizoside doit déterminer des modifications passagères de l'activité glomérulaire, mais ce fait est exceptionnel ; le phlorizoside n'occasionne que rarement une augmentation de l'excrétion de xylose et ce fait en lui-même indiquerait qu'il n'existe pas une réabsorption intense de xylose pouvant être bloquée par le phlorizoside.

L'administration de phlorizoside diminue temporairement l'excrétion de créatinine et l'amène au taux d'excrétion du xylose ou du sucrose même lorsqu'elle élève l'excrétion du glucose jusqu'au même niveau (Shannon, Joliffe et Smith, Pitts).

Le phlorizoside provoque une perturbation inexpliquée sur l'excrétion phosphatée au point que cette dernière ne conserve plus son rapport naturel avec le taux plasmatique (White et Monaghan, Pitts). On sait que chez le chien normal, l'excrétion des phosphates s'élève lorsque le taux plasmatique monte (après injection intraveineuse de phosphates inorganiques) et se rapproche de l'excrétion de xylose ou de sucrose sans pourtant dépasser ce dernier. Il semble bien qu'une certaine quantité de phosphate est réabsorbée par les tubules à partir du filtrat glomérulaire ; cette partie exerce de moins en moins d'action sur l'excrétion totale jusqu'à ce que, avec des taux plasmatiques élevés, l'excrétion totale de phosphates se rapproche de l'excrétion glomérulaire.

Même en présence de phosphate, le phlorizoside continue à élever l'excrétion de glucose, au-dessus du taux de l'excrétion de xylose, tandis qu'il abaisse l'excrétion de créatinine au-dessous de ce niveau du xylose (Pitts). Dans aucun cas, l'excrétion de créatinine n'a manqué d'égaler approximativement l'excrétion des sucres non métabolisés ou du glucose avec des doses appropriées de phlorizoside (100 mgr. par kilogramme).

Chez l'homme, Chasis, Jolliffe et Smith ont montré que de simples doses intraveineuses de phlorizoside, de grandeur appropriée, élevaient l'excrétion de glucose chez l'homme au niveau de l'excrétion de xylose et de sucrose. Lorsque la réabsorption du glucose est complètement bloquée, les excrétions de xylose et de sucrose restent identiques avec la dose de phlorizoside qui a été donnée. Les auteurs en déduisent que le sucrose et le xylose ne sont ni sécrétés ni réabsorbés.

L'excrétion de créatinine n'a pas été fortement abaissée par les doses maxima de phlorizoside.

Par contre Poulsson, Govaerts admettent que l'index de concentration du glucose rejoint celui de la créatinine sans le dépasser. Le débit de la créatinine mesurerait la valeur du filtrat capsulaire. Walker et Reisinger, chez la grenouille phlorizosidée, montrent que le filtrat capsulaire n'est pas modifié.

Cette absence de réabsorption tubulaire après filtration glomérulaire admise par Cushny s'étendrait non seulement au glucose, mais encore au phosphore inorganique dont nous avons vu les modifications.

Cushny, qui admet cette théorie et repousse l'action spéciale de la cellule rénale pour la sécrétion, est bien obligé de reconnaître que cette action spécifique de non-réabsorption de la cellule tubulaire vis-à-vis du sucre constitue une anomalie difficilement explicable ; il considère cependant que ce n'est là qu'une propriété des membranes semi-perméables à différents sels et qu'on doit admettre cette absence de perméabilité des cellules tubulaires pour l'urée. Du reste, l'atophan produirait cette même action élective vis-à-vis de l'acide urique, substance à seuil comme le glucose ; l'atophan empêcherait simplement la réabsorption de l'acide urique au niveau des tubules, comme le phlorizoside celle du glucose. C'est en cela que consisterait l'*abaissement du seuil*.

DIABÈTE RÉNAL

La glycosurie phlorizosidique reproduit expérimentalement un syndrome qui a été signalé chez l'homme sous le nom de diabète rénal. En réalité l'identité est loin d'être absolue.

Klemperer, en 1896, constate des glycosuries sans hyperglycémie. Debove les décrit sous le nom de diabète aglycémique. Depuis cette période, toute une série d'observations ont été publiées concernant ce syndrome qui serait essentiellement caractérisé par les signes suivants :

a) Glycémie normale ou inférieure à la normale ;

b) Glycosurie en général modérée ;

c) La glycémie n'est pas influencée anormalement par l'expérience de l'hyperglycémie provoquée ;

d) La glycosurie n'est pas influencée par l'ingestion des hydrates de carbone. Drigalski insiste sur la fatigabilité excessive, la baisse de poids, l'acidose occasionnelle.

Ainsi compris, ce syndrome est relativement *très rare*, car on a décrit sous le nom de diabète rénal des diabètes véritables.

On a proposé pour expliquer ces faits des théories multiples qui reproduisent celles que nous avons données plus haut concernant la glycosurie phlorizosidique.

Certains auteurs font jouer aux toxines intestinales et aux influences réflexes un rôle analogue à la phlorizoside.

W. Quinke estime que les protéines, leurs produits de dédoublement, exercent chez ces malades une action irritante sur la cellule rénale qui provoquerait la glycosurie. On verrait alors celle-ci cesser par l'administration d'un régime assez riche en féculents et pauvre en protéines et apparaître avec un régime riche en albumines.

Cammidge fait dépendre cette glycosurie d'une hypocalcémie secondaire à une insuffisance parathyroïdienne ; il aurait vu le syndrome disparaître après administration de Ca et de parathyroïde.

M. Castex admet le rôle de l'acidose provoquée par des troubles d'origine toxi-intestinale ; le régime carné favoriserait la glycosurie en aggravant les troubles intestinaux.

On a fait intervenir des hormones (ovaire-hypophyse).

Y a-t-il lieu d'individualiser réellement en clinique, un syndrome de diabète rénal? Ambard ne le croit pas, il estime exagéré de qualifier de diabète rénal des glycosuries qui ne mettent en cause qu'une modification fonctionnelle du rein extrêmement discrète.

A notre avis on doit distinguer dans le syndrome du « diabète rénal » trois types différents :

a) le *diabète rénal pur* : très rare ;

b) le diabète *rénal associé* : il s'agit là en réalité de diabète sucré véritable ; forme la plus fréquente ;

c) le diabète rénal *compliqué* : il s'agit d'un trouble du métabolisme glucidique différent du diabète.

LA GLYCÉMIE CRITIQUE ET LE REIN CHEZ LES DIABÉTIQUES

A la question du diabète rénal se rattache celle du rôle du rein chez les diabétiques (S. Bachman (1), Froment et Bachman (2)). Il est non douteux qu'une même glycémie peut produire chez des diabétiques différents des glycosuries de valeur également différente. Chez un même diabétique on peut à certains moments avec des hyperglycémies peu élevées avoir des glycosuries plus importantes qu'avec de plus fortes hyperglycémies.

Nous admettons donc parfaitement que le rein joue un rôle dans la valeur de la glycosurie du diabétique et c'est la raison pour laquelle nous estimons que beaucoup de prétendus diabètes rénaux ne sont en

(1) *Thèse Paris*, 1936.
(2) Rapport de Froment et Bachman au Congrès d'Évian, 1938.

réalité que des diabètes véritables. Certains diabétiques vrais indubitables font à certains moments de la glycosurie avec une glycémie inférieure à la normale.

Nous nous refusons cependant à considérer l'élément rénal comme la cause prépondérante du diabète, les troubles métaboliques étant pour Chabanier secondaires au trouble rénal.

Ambard admet avec Chabanier dans le diabète l'existence d'une *glycémie critique*, c'est-à-dire d'un taux de glucose sanguin déterminé et plus élevé que normalement pour assurer le métabolisme normal des hydrates de carbone.

Cette élévation de la glycémie critique serait à la base même du diabète (Chabanier) (1). Chez le diabétique « simple », le seuil reste mobile et se relève, assurant ainsi la permanence de cette glycémie critique sans ingestion trop marquée ni perte trop intense d'hydrates de carbone. Chez ces diabétiques, la restriction des hydrates de carbone amène le rapprochement du seuil de la glycémie ; la chute de la glycosurie ne proviendrait pas d'un abaissement de la glycémie, mais d'un simple accolement du seuil à la glycémie, il en serait de même pour l'insuline.

Dans le diabète consomptif, cette souplesse du seuil disparaît ; l'action des régimes est peu marquée. L. Ambard et Lux avaient admis que l'abaissement relatif du seuil chez les diabétiques « maigres » était l'élément caractéristique essentiel du syndrome, la glycémie critique ne pouvant être atteinte. Chabanier l'explique par une absence de souplesse du seuil, d'où perte excessive d'hydrates de carbone par l'organisme. Le diabète « maigre » présenterait en réalité le même trouble du seuil que le « diabète rénal pur », avec cette différence que la glycémie critique chez lui ne doit pas être anormalement élevée.

Nous ne pouvons ici discuter les raisons qui nous font repousser l'hypothèse de la glycémie critique d'Ambard, telle qu'il l'a formulée dans son intégralité. Comment se fait-il notamment, si on admet cette théorie, que des diabétiques consomptifs aient une émission de corps acétoniques accrue avec une élévation de la glycémie, et une réduction de ces dernières lorsque la glycémie décroît ? D'autre part, dans la grande majorité des cas la suppression ou la réduction de la glycosurie par le régime s'accompagne d'une réduction notable de la glycémie qui peut même redevenir normale, toute exagération de l'alimentation hydrocarbonée amenant glycosurie et hyperglycémie.

Il est fort possible que chez certains diabétiques, le taux du glucose dans le sang doive être plus élevé que normalement et qu'un abaissement exagéré de la glycémie détermine chez lui des accidents ; mais il s'agit là de faits que nous ne pouvons discuter à cette place ; nous dirons simplment que tout en repoussant dans son ensemble la théorie par trop absolue de Chabanier, nous croyons qu'il existe dans les faits signalés par Ambard une notion importante et fertile en déductions thérapeutiques.

(1) *Arch. urologiques Neck.*, 1925, t. IV.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE NÉPHRECTOMIE

La *néphrectomie unilatérale*, si le rein du côté opposé est sain, est toujours très bien supportée ; on voit survenir peu à peu de l'hyperfonctionnement de l'autre rein, que l'étude de la K uréo-sécrétoire permet d'affirmer. Il n'existe pas de lésion du rein opposé (voir p. 1022).

La *néphrectomie bilatérale* ne laisse que très peu de survie (rarement plus de 3 jours) à l'animal, survie légèrement inférieure à celle des animaux à uretères liés. Aussi Brown-Séquard et d'Arsonval, s'appuyant sur ce phénomène, admettent l'existence d'une sécrétion interne du rein.

Les animaux ne présentent aucune hyperammoniémie. La seule différence constatée par J. Besançon entre la ligature double urétérale et la néphrite double, au point de vue des troubles humoraux, c'est une glycémie moins élevée. Le phénomène proviendrait peut-être de la brièveté de la survie (H. Gnomski).

J. Besançon, étudiant comparativement les effets de la néphrectomie double et de la ligature des uretères, et de l'anastomose urétéro-veineuse, admet :

a) Brièveté plus courte de la survie dans la néphrectomie que dans la ligature double ;

b) Dans l'anastomose urétéro-veineuse : apparition plus rapide et plus fréquente des signes d'intoxication urémique : vomissements, myoclonie, respiration de Cheyne-Stokes ;

c) Pas de différence dans l'état chimique des humeurs, bien que Hartwich et Hessel admettent que dans l'urémie par anastomose avec conservation de l'excrétion urinaire, le Cl et le Ca ne bougent pas tandis qu'ils s'abaissent après ligature double des uretères ou néphrectomie double, mais il s'agit peut-être là d'une question de survie ;

d) Production d'acide hippurique chez le chien dont les uretères sont liés après injection de benzoate de soude alors que cette production fait défaut chez l'animal néphrectomisé (Bunge et Schmiedeberg).

LIGATURE DES URETÈRES
ANASTOMOSES URÉTÉRO-VEINEUSES

LIGATURE UNILATÉRALE DE L'URETÈRE

A. — TROUBLES FONCTIONNELS

I. — *RETENTISSEMENT SUR LE REIN LIGATURÉ*

1° Étude de la résorption rénale de l'urine normale

Consécutivement à la ligature de l'uretère, C. Ludwig et M. Hermann ont vu que l'urine reflue dans le tissu du rein et dans le sang. Heidenhain estime que la quantité d'urine sécrétée après ligature de l'uretère s'équilibre au début avec la quantité résorbée, toute sécrétion cessant dès que la pression intrarénale établie expérimentalement, atteint 60 millimètres de Hg.

Munk et Senator se refusent à admettre à l'état normal la possibilité d'une absorption intrarénale.

Nous renvoyons le lecteur à ce que nous avons dit des variations de la pression urétérale à la suite de la ligature de l'uretère (voir Facteurs mécaniques de la sécrétion, p. 657). Il semble bien qu'on doive admettre la résorption de l'urine par le rein.

Mais en même temps que cette résorption, se produit une certaine sécrétion, la résorption débutant (vers 35 à 40 mm.), c'est-à-dire avant que la pression dans l'uretère ait encore atteint son maximum et que cette contre-pression arrête la sécrétion urinaire.

La résorption s'effectuerait avec d'autant plus de rapidité que la pression intrarénale est plus élevée (Huber).

Cette résorption se ferait pour Gigon (1) au niveau du bassinet ; Poirier injecte la veine rénale en poussant sous faible pression du suif dans le bassinet ; pour Huber la résorption ne s'effectue pas au niveau du bassinet, mais dans les tubes urinifères eux-mêmes.

Tuffier (2) admet que les calices et les bassinets absorbent et que

(1) *Union méd.*, 1856.
(2) *Ann. mal. org. génitaux*, 1894.

cette absorption est beaucoup plus forte quand la tension s'élève dans le bassinet.

Guyon et Albarran constatent un abaissement du taux de l'urée au niveau du rein ligaturé ; après 1 h. 30 de ligature, l'urée est à 27 gr. 13 par litre, alors que l'autre rein fournit une urine en renfermant 35 gr. 13. Au bout de 3 mois on ne trouve plus que 1 gr. 28 par litre alors que dans l'urine de l'autre rein on note 33 grammes ; les chlorures s'abaissent également de 7 à 3 grammes.

2° Étude de la résorption des substances diverses introduites dans l'urine

On a tenté d'injecter dans les uretères des liquides et de voir s'ils étaient absorbés, soit en étudiant histologiquement le rein, soit en recherchant la substance dans le liquide urinaire sécrété par l'autre rein, soit enfin en tâchant de déceler dans d'autres humeurs de l'organisme la substance introduite dans l'uretère.

Ribbert (1), en 1894, injecta directement dans la médullaire, au moyen d'une fine aiguille, une solution diluée de carmin et retrouva celui-ci dans les tubes contournés et collecteurs ; mais la méthode était trop grossière pour prêter à des conclusions nettes.

Huber (2), en 1895, fit pénétrer sous une pression de 35 à 42 millimètres de Hg une solution d'iodure de potassium dans l'uretère du chien ; il retrouvait ce corps dans la salive quelques minutes après.

Il utilisa également le ferrocyanure de potassium.

Il conclut que la résorption débute à des pressions d'autant plus basses que les solutions salines mises en tension dans le rein sont plus concentrées ; elle s'effectue avec d'autant plus d'intensité sous une même pression que la tension saline est plus forte.

La tension vasculaire et la vitesse de circulation du rein n'exercent qu'une influence peu marquée sur la résorption. Cependant une augmentation de pression sanguine élève un peu la limite minima à laquelle débute le phénomène. Inversement, un abaissement de la tension vasculaire abaisse légèrement cette limite.

« Les agents qui exagèrent l'action sécrétoire du rein sans donner lieu à de semblables variations de la pression sanguine, comme les substances dites diurétiques, exercent une influence considérable sur la résorption ; ils augmentent beaucoup la valeur de la pression minima qu'il est nécessaire d'établir pour observer le début du phénomène et s'opposent donc puissamment à la résorption rénale ».

Opérant avec le ferrocyanure et le sucre, Basler retrouva ces substan-

(1) *Zentralblatt f. all. Path. u. Path. anat.*, 1894.
(2) *Arch. de phys. norm. et path.*, 1876.

ces dans l'urine de l'autre rein. Tuffier, en 1894, injectant de la strychnine dans le bassinet, provoqua des phénomènes d'intoxication.

Basler (1) injectant une solution d'indigo dans l'uretère du lapin, nota des cristaux dans les tubes collecteurs, mais il n'en constata aucun à l'intérieur même de l'épithélium.

Henderson (2) avec le carmin d'indigo (1905) retrouva le colorant, non seulement dans la lumière de l'anse de Henle et celle des tubes contournés, mais aussi dans l'intérieur même de leurs cellules, et l'urine du rein opposé renfermait de l'indigo.

Lindemann (3) injecta du bleu de Prusse et des solutions de colorants dans l'huile à l'intérieur de l'uretère ; il ne retrouva le colorant que dans quelques tubes droits.

Toutes ces expériences contradictoires n'apportent donc aucun argument sérieux au sujet du mode d'action des différentes parties constituantes du rein. Elles se heurtent toutes aux objections suivantes :

Critique des expériences. — 1° Ces expériences montrent que le bassinet peut absorber et elle n'indique nullement que cette absorption se fait au niveau même des tubes urinaires ;

2° La plupart des expériences où on obtînt la pénétration de la substance dans les cellules tubulaires durent être faites en utilisant une pression de 90 millimètres de Hg. Or Lindemann (1904-1905) a montré que cette pression était suffisante pour amener la rupture des cellules tubulaires. Le fait ne paraît pas cependant toujours exact ; cette rupture n'est pas constante (Henderson). Nous avons vu que la pression de sécrétion pouvait s'élever bien au-dessus. Une pression de 150 à 200 millimètres de Hg amène pour certains auteurs une dilacération du bassinet et une rupture du système veineux intrarénal ;

3° Cushny constata qu'en reliant l'uretère avec un tube renfermant une colonne de solution salée diluée teintée de carmin, il ne pouvait obtenir pendant plus d'une heure, en dehors du remplissage du bassinet, aucune absorption ; la substance corticale du rein fut excisée ; le liquide ne s'écoula pas et les tubes n'étaient pas teintés ; l'écoulement de liquide ne se produisit que lorsque tout le cortex fut enlevé, et même il fallut que le bassinet fût atteint par la section. Cushny admet qu'au niveau des papilles, il existe une sorte de valve permettant l'échappement du liquide venant des tubes rénaux, mais empêchant son reflux. Une élévation de pression dans l'uretère et le bassinet ne fait qu'empêcher l'écoulement normal de l'urine ;

4° La plupart des expériences ont été faites en utilisant des substances non ou difficilement absorbables ; Basler utilisa le glucose, mais à une concentration beaucoup trop forte.

(1) *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1906.
(2) *Journ. of Physiol.*, 1905.
(3) *Zeigler's Beiträge z. Path. anat.*, 1897, 1904-1905.

3° Modification de la sécrétion urinaire

Dans ces expériences, on compare la sécrétion du rein sain avec celui dont l'uretère a été ligaturé. On admet que la sécrétion des deux reins normalement est identique, ce qui n'est pas absolument exact, ainsi que Kapsammer, Albarran, Baringer, Carnot et Rathery, etc., l'ont démontré (p. 652).

Il existe des différences nettes, en effet, si le recueil porte sur un court espace de temps ; plus les périodes d'expériences sont longues, plus les sécrétions tendent à se rapprocher d'après Albarran.

Obstruction totale d'un uretère. — Hermann (1) trouva chez le chien que la ligature unilatérale de l'uretère était suivie, une fois la levée de la ligature, d'une polyurie nette ; l'urine renfermait un pourcentage abaissé de chlorure et d'urée par rapport à l'urine normale de l'autre côté ; par contre, le chiffre global était plus élevé pour chacun de ces corps. — Pfaundler (2) répétant cette expérience après ligature de l'uretère, pendant 2 à 5 heures trouva une exagération de la sécrétion du côté ligaturé avec un pourcentage abaissé pour les chlorures, l'urée et les solides totaux. — Heidenhain au contraire, admettait que la sécrétion urinaire cessait ; à la suite d'injection dans l'organisme d'une solution de sulfo-indigotate, il ne trouve de matières colorantes que dans le rein sain, peu ou pas dans le rein ligaturé.

L'interprétation de ces expériences se heurte à une cause d'erreur importante : il est difficile de savoir si, lors de la suppression de la ligature, l'urine qui s'écoule correspond à l'urine sécrétée pendant la période d'obstruction ou ne répond pas à un mélange comprenant la précédente urine à laquelle vient s'ajouter l'urine sécrétée immédiatement après la levée de l'obstacle ; Guyon et Hermann ont montré l'existence d'une sécrétion très rapide à ce moment. Il faut donc, pour que la comparaison puisse permettre de tirer des conclusions intéressantes, que le rein soit enlevé avant que la ligature soit levée.

Beck et Gluzinski, ayant lié un seul uretère et levé la ligature, constataient qu'ensuite le rein élimine moins bien l'eau et le NaCl que le rein demeuré sain.

Obstruction partielle d'un uretère. — On a obstrué partiellement un des uretères, ou on a, ce qui revient au même, opposé à l'excrétion de l'urine d'un des reins par l'uretère, une force à vaincre.

Hermann en 1862 trouva la quantité d'urine et d'urée diminuée du côté obstrué.

(1) *Sitzungsberichte des Wiener Acad.*, 1859-1861.
(2) *Hofmeister's Beiträge z. Chem. Phys.*, 1902.

Lépine et ses élèves Aubert et Porteret, Lindemann, firent des expériences plus précises.

Lépine et Porteret (1) chez un chien anesthésié provoquent dans l'uretère d'un côté, une résistance de 40 centimètres cubes d'eau ; on injecte dans les veines une solution de NaCl à 5 0/0 pour déterminer de la diurèse ; l'expérience dura 2 heures.

	Urine en cm	Urée Total	Urée 0/0	NaCl Total	NaCl 0/0
Uretère libre	73	0,146	0,2	0,35	0,48
» obstrué . . .	11	0,121	1,1	0,044	0,40

Du côté obstrué, le volume est diminué, le pourcentage d'urée s'élève, mais sa quantité globale diminue, le pourcentage de *NaCl* s'abaisse légèrement et sa quantité globale *diminue nettement*.

L'indigo-carmin injecté dans les veines présente les mêmes modifications que l'urée.

Lépine complète cette expérience par les deux autres suivantes : Il lèse le rein soit en faisant la contre-pression avec un liquide nocif pour le rein, soit en ligaturant l'uretère pendant un certain temps. Il constate que la résorption de l'eau et de NaCl ne peut plus se faire.

Première expérience. — Lépine et Boulud (2) pratiquent une contre-pression de 40 centimètres cubes d'eau dans l'uretère après avoir au préalable ligaturé l'uretère pendant 15 heures. Ils constatent après la levée de la contre-pression que du côté comprimé l'urine est plus abondante, le NaCl également. Ils expliquent ce fait par l'existence de lésions provoquées par la ligature ayant empêché le rein de résorber l'eau et le NaCl, comme il le fait en cas de contre-pression simple.

Deuxième expérience. — Ils refont la même expérience en prenant comme liquide de contre-pression une substance nocive pour le rein (quinine, sublimé, chloroforme) et ils examinent les urines quelques heures après la compression : ils notent, du côté comprimé et lié, une augmentation de volume de l'urine, l'urée est diminuée en quantité pour 100 et absolue, le NaCl augmenté en quantité pour 100 et absolue, les phosphates sont diminués en quantité pour 100.

Lépine et ses collaborateurs font également les expériences suivantes : Ils injectent du sucre aux chiens traités comme dans les expériences précédentes. Ils notent que le rein intoxiqué excrète par rapport à l'urée une proportion de sucre plus élevée, et que d'autre part pour un rein comprimé mais non intoxiqué, la quantité de sucre excrété est moindre qu'en cas de rein comprimé et intoxiqué. Ils en tirent cette conclusion que le sucre est normalement résorbé par les cellules rénales.

(1) *Comptes rendus Acad. Sciences*, 1888.
(2) *Comptes rendus Acad. Sciences*, 1913.

Lindemann estime que la pression employée par Lépine était beaucoup trop faible et critique ces expériences.

Cushny sur le lapin note que le sulfate et le phosphate présentent les mêmes modifications que l'urée.

Allard (1), dans un cas d'ectopie vésicale chez l'homme, a pu obstruer partiellement l'un des uretères et comparer la sécrétion avec celle du côté opposé ; on donna à ingérer au sujet de l'eau, de l'urée et du NaCl. Du côté obstrué, diminution du volume de l'eau, des chiffres totaux de l'urée et des chlorures, mais la baisse de l'urée fut beaucoup moins élevée que celle des deux autres éléments. Dans une expérience, 1 litre de thé fut donné 50 minutes avant le début de l'observation, la résistance dans l'uretère était de 40 à 60 centimètres cubes d'urine (ou environ 30 à 40 millimètres Hg).

	Uretère non obstrué						Uretère obstrué				
Temps	*Urine*	*N p. 100*	*N total*	*NaCl p. 100*	*NaCl total*	*Urine*	*N p. 100*	*N total*	*NaCl p. 100*	*NaCl total*
1-30	263	0,079	0,206	0,0585	0,154	164	0,122	0,2	0,0526	0,0863
40-70	251	0,007	0,218	0,0468	0,117	64	0,135	0,0864	0,041	0,0262
Total. .	514	0,082	0,424	0,0528	0,271	228	0,125	0,286	0,0494	0,1125

L'obstruction abaissait le volume d'eau et le chiffre total des chlorures de moitié environ, tandis que la quantité totale d'urée n'était abaissée que d'un tiers ; le pourcentage de NaCl s'abaisse, mais celui de l'urée s'élève de 0,08 à 0,12.

Gogitidse (2), dans ses expériences sur le chien chez lequel il injectait de l'urée ou du NaCl dans les veines en très grande quantité, note un abaissement parallèle de l'urine et des chlorures tandis que l'urée était moins diminuée, mais ses expériences sont de trop longue durée.

Steyrer, sur des malades, note après obstruction partielle de l'uretère des résultats différant des précédents : une exagération du volume d'urine avec un abaissement de la quantité totale d'urée et des chlorures ; mêmes résultats de Schwarz (1902), de Brodie et Cullis.

Lépine et Boulud, étudiant la sécrétion urinaire dans les heures qui suivent la levée de la ligature, constatent une augmentation de la sécrétion aqueuse et une variation dans l'élimination de NaCl (tantôt augmentée, tantôt diminuée) ; même constatation pour le glucose (après

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907.
(2) *Zeitch. f. Biologie*, 1901.

injection intraveineuse de glucose), les variations se faisant tantôt dans le même sens, tantôt dans le sens opposé à celui de NaCl.

Il faut donc en résumé distinguer : d'une part, les effets pendant la ligature et la contre-pression : abaissement de l'eau et du NaCl, l'urée est peu touchée, de même les sulfates, phosphates, indigo-carmin ; d'autre part, les effets un certain temps après la levée de la contre-pression ou de la ligature : élévation de l'eau et variations dans l'élimination de NaCl et du glucose se faisant dans des sens variables.

Interprétation des faits expérimentaux. — Si les auteurs sont assez d'accord au point de vue des résultats expérimentaux obtenus, ils en donnent une interprétation sensiblement différente.

a) Allard a supposé, en s'appuyant sur la théorie de la sécrétion d'Heidenhain, que la pression dans l'uretère se transmet au glomérule, d'où excrétion moins marquée de l'eau et des chlorures, les tubes sont moins atteints dans leur fonctionnement par cette augmentation de pression ; aussi la sécrétion de l'urée est moins troublée ;

b) Cushny dans sa théorie admet qu'une plus petite quantité de filtrat passant *plus lentement*, il se produit une résorption plus marquée dans les tubes rénaux, d'où abaissement de l'eau et du NaCl ; l'urée n'étant pas résorbée, au contraire, est peu modifiée et son pourcentage s'élève.

Quant au NaCl, Cushny pense que le sel éliminé était bien plutôt du chlorure de potassium que du chlorure de sodium, ce dernier étant en grande partie réabsorbé ;

c) Lépine constate qu'en lésant les tubes avant la compression il empêche les effets de la réabsorption. On pourrait lui objecter que, d'après ce que nous avons vu plus haut, il n'est pas certain du tout que ses injections intra-urétérales de toxique aient lésé les tubes contournés.

II. — *RETENTISSEMENT SUR LE REIN NON LIGATURÉ*

TROUBLES FONCTIONNELS

Ce sont les travaux de Guyon, Tuffier et Albarran qui les ont mis en évidence. La pression dans la poche hydronéphrosée qui se forme après la ligature de l'uretère s'élève rapidement à 73 millimètres de Hg. Or, ces auteurs ont montré l'influence de la tension intrarénale d'un côté sur les fonctions de l'autre rein ; ce dernier, après avoir été indifférent pendant la première heure de l'expérience, excrète en abondance durant la deuxième, comme s'il essayait d'exercer une action compensatrice ; au contraire, à partir de la troisième heure, il y a une diminution de la quantité et de la qualité de l'urine excrétée, jusqu'à ce qu'on fasse cesser la tension intrarénale de l'autre côté.

L'incision du rein faisant disparaître cette tension, amène un rétablissement de la sécrétion urinaire du côté opposé.

Israël, Zuntz et Gotzl ont obtenu les mêmes résultats en élevant progressivement la pression au niveau d'un des reins ; la simple ligature de l'uretère provoquant une pression intrarénale de 34 millimètres a suffi dans un cas à produire une anurie temporaire.

Chez l'homme, dans le type clinique de l'hydronéphrose intermittente, il faut de toute nécessité, pour expliquer les symptômes, faire intervenir le retentissement d'un rein sur son congénère ; la fin de la crise douloureuse de rétention est, en effet, annoncée par une débâcle urinaire considérable. Or, comme l'ont fait remarquer Tuffier et Albarran, « la débâcle polyurique n'est pas toujours due à l'évacuation du contenu de la poche ; souvent on voit une débâcle énorme avec un rein petit » (Albarran).

Israël réussit, dans un cas ancien d'hydronéphrose opéré, à recueillir séparément l'urine qui s'écoulait par la plaie cutanée et qui provenait du rein néphrotomisé et celle qui, émise par l'urètre, venait du rein opposé ; or tandis que la première était peu abondante, hématurique, l'autre était émise très claire et en quantité considérable. Le même auteur montra que la simple ponction d'une hydronéphrose, qui donna un liquide sanguinolent, fut suivie d'une abondante polyurie claire.

Comment expliquer ces troubles fonctionnels ?

M. Guyon a montré l'influence du *réflexe réno-rénal* qui joue à coup sûr un rôle de toute première importance dans la genèse de ces troubles fonctionnels. Les travaux de Cl. Bernard et Brown-Séquard avaient établi que l'excitation de la muqueuse de l'uretère et de la substance rénale déterminait un arrêt bilatéral de la sécrétion rénale. Guyon a prouvé que l'on peut observer un réflexe réno-rénal identique à la suite des traumatismes sur le rein, l'obstruction calculeuse d'un uretère, etc.

L'irritation produite par un drain après néphrotomie suffit à provoquer de l'oligurie (Israël).

J. Besançon signale la disparition de l'invertase rénale.

Si ces troubles purement fonctionnels semblent bien relever d'une action nerveuse, il est bien difficile de faire intervenir le réflexe réno-rénal dans la genèse des lésions du rein opposé à l'hydronéphrose et qu'il nous reste maintenant à décrire.

B. — MODIFICATIONS DE STRUCTURE

OBSTRUCTION TOTALE D'UN URETÈRE

I. — *HYDRONÉPHROSE EXPÉRIMENTALE*

Cohnheim constate le premier après ligature de l'uretère une dilatation du bassinet. Aufrecht, Helferich, Bos, Posner, Charcot et Gombault, Holste, Straus et Germont, Cornil et Brault, Boccardi, Pisenti, Guyon et Albarran, Arnould arrivent aux mêmes conclusions.

Navarro, Ferrier, Budinger, Byron, Robinson, Burzagli insistent sur les phénomènes d'atrophie rénale.

Lindemann, Bertensohn, Hildebrandt et Hager, di Stefano, Frænkel, Boari, Enderlen et Ponfick, Kawasoye reprennent l'étude de la question.

Pearce, Bradford, Miss Sheldon Amos, Scott, F. Corbett, Beer donnent des résultats expérimentaux assez discordants.

Castaigne et Rathery recherchent l'influence de cette ligature sur les troubles généraux et l'état du rein opposé. Il en est de même de Mangeais.



Fig. 37. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien après ligature de l'uretère. Stade moins avancé que figures 40 et 41.

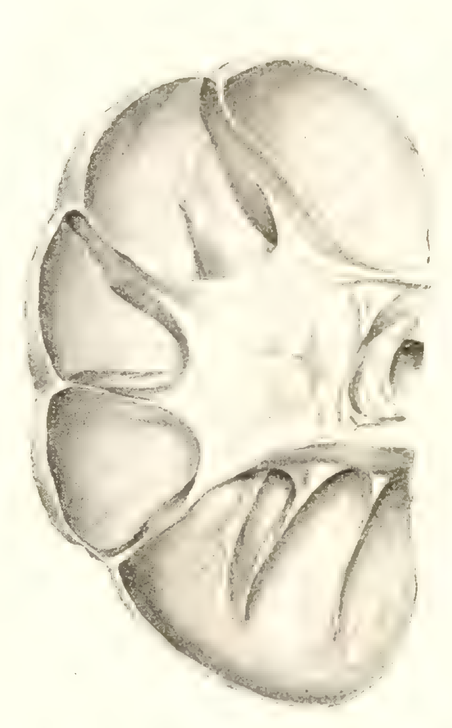


Fig. 38. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien. Même rein que la figure 41, vu après section longitudinale de l'organe.

Gayet et Cavaillon étudient la question au point de vue de son intérêt thérapeutique chirurgical.

De Berne-Lagarde (1) a donné de ces faits une étude critique d'ensemble. Nous signalerons également un important mémoire de Camossa et Verliac.

Technique. — La plupart des auteurs se bornent à faire une simple ligature de l'uretère.

(1) *Arch. urol. Necker*, 1919, t. II.

Fraenkel insiste sur ce fait que le fil coupe souvent l'uretère. Canossa et Verliac ont retrouvé le même phénomène. Gayet et Cavaillon font une ligature suivie de section de l'uretère ; le siège de la ligature a une certaine importance ; les ligatures basses ou hautes peuvent influer d'une façon un peu différente sur l'état du rein ; les ligatures hautes de l'uretère près de leur origine peuvent parfois empêcher le développement de l'hydronéphrose.

Stewart et Barber frottent et dépouillent l'uretère afin de déterminer une paralysie urétérale.

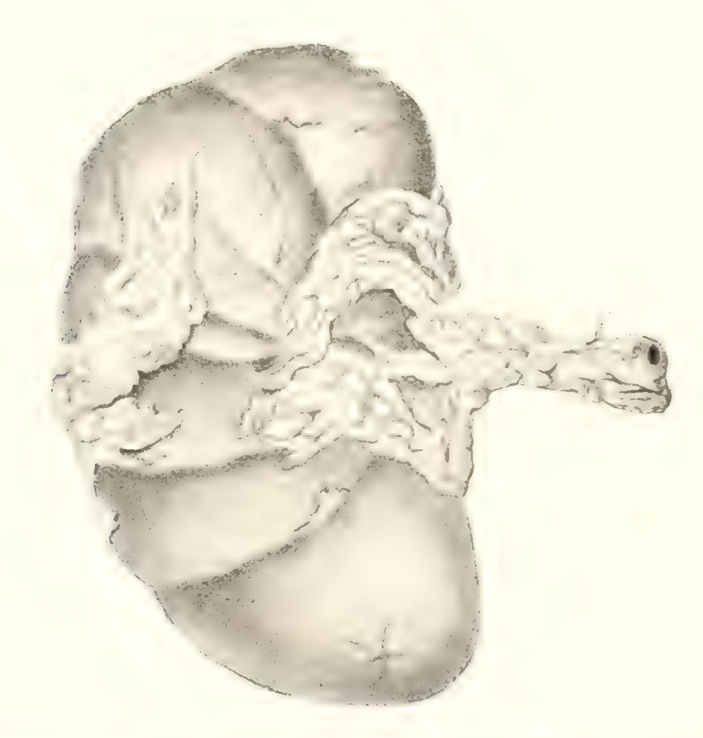


Fig. 39. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien après ligature de l'uretère. Le rein n'est plus représenté que par une coque (Vu par sa face externe).

Leguen et Palazzoli ont montré que uretère et bassinet ne réagissent ni dans le même sens ni avec le même rythme ; il existerait un appareil neuro-musculaire dans la paroi (H. Marion).

Aspect macroscopique. — On peut dire que d'une façon presque constante, la ligature de l'uretère amène une augmentation de volume de l'organe. Mais cette augmentation de volume se fait en réalité aux dépens du bassinet (fig. 37, 38, 39) ; le rein lui-même s'hypertrophie d'abord, puis s'atrophie assez rapidement.

Cette *hydronéphrose est-elle constante*? Il ne le semble pas. Lindemann sur le chien ne constate pas dans trois cas d'hydronéphrose ; de Berne-Lagarde, dans deux cas, ne retrouve pas d'hydronéphrose ; dans l'un on avait effectué par erreur une ligature de tout le pédicule.

L'explication de cette anomalie est assez délicate à donner. Faut-il, avec Berne-Lagarde, admettre qu'il s'agit d'infection surajoutée ? Nous croyons plus plausible l'hypothèse de Lindemann et de Senator : « Le résultat ultérieur de la ligature dépend de la quantité de sang que la substance rénale peut recevoir grâce aux anastomoses des vaisseaux rénaux et des vaisseaux capsulaires ». L'atrophie rénale relève d'une insuffisance d'irrigation sanguine. Il est possible également que l'état antérieur du rein avant la ligature joue un rôle.

Frank Corbett décrit trois groupes de lésions : hydronéphrose, transformation graisseuse de l'épithélium, œdème. C'est du reste le seul auteur qui ait fait pareille constatation.

Lésions macroscopiques. — Si on sacrifie l'animal 6 à 8 heures après la ligature, on constate déjà une distension notable de l'uretère au-dessus du lien, ainsi qu'un élargissement du bassinet. Le rein est plus dur et plus pâle que le rein sain pour Straus et Germont. Aufrecht, Albarran, Berne-Lagarde décrivent, au contraire, une phase initiale congestive avec de véritables hémorragies et des ecchymoses. Soixante heures après la ligature, la papille s'aplatit sur les deux faces.

Tuffier (1) note après libération du rein créant une mobilisation artificielle de l'organe, une courbure de l'uretère ; le rein se distend et provoque ainsi secondairement une coudure de l'uretère.

Sur des animaux sacrifiés à des époques variables du premier au vingtième jour après la ligature, le résultat macroscopique est analogue : dilatation de plus en plus considérable de l'uretère et du bassinet, augmentation de volume apparente du rein, pâleur de plus en plus accusée de l'organe. Si l'on pique l'uretère ou le bassinet, il s'écoule un liquide transparent en même temps que le rein s'affaisse et se flétrit ; la limite entre la corticale et la médullaire disparaît complètement. La surface de l'organe est lobulée ; les petites dépressions correspondent à des saillies à l'intérieur de la poche (Berne-Lagarde).

Enfin, dans une troisième phase, à partir de la fin du premier mois et pendant les mois suivants, il surviendrait pour Straus et Germont une diminution de volume de plus en plus accusée de l'organe ; la substance du rein coiffe comme un capuchon le bassinet très fortement distendu, en même temps qu'il se fait autour de la tumeur une accumulation notable de tissu adipeux. La diminution tardive de volume de la poche, admise par bien des auteurs, survenant 3 semaines après la ligature (Beer), est loin d'être démontrée. Albarran la met en doute. Kawasoye, après 309 jours de ligature, n'a pas constaté d'atrophie. Camossa et Verliac admettent que, jusqu'au 75e jour, la dilatation progresse ; à partir de ce moment elle régresse plus vite au niveau du rein que du bassinet et de l'uretère ; au bout de 3 mois, le rein est égal ou inférieur à la normale avec un gros bassinet et un uretère distendu ; cette évo-

(1) *Ann. mal. org. génit.-urinaires*, 1894.

lution scléreuse rétractile serait secondaire pour ces auteurs à un processus infectieux surajouté.

La substance rénale est réduite à une coque presque transparente de 1 à 2 millimètres.

Legueu signale la possibilité d'occlusion secondaire d'une des poches ; la tumeur conserve alors son volume ; elle n'augmente plus parce que la tension y est élevée, mais la résorption y reste faible.

Lésions histologiques. — Les auteurs sont loin d'être d'accord sur les lésions histologiques constatées. Différents facteurs peuvent intervenir qui rendent délicate l'interprétation des résultats.

a) Beaucoup d'animaux présentent de la néphrite avant toute expérience. Rathery avait, il y a plus de 30 ans, insisté sur l'importance des néphrites spontanées du lapin et du chien. Le Count et Jackson ont étudié la néphrite spontanée du lapin. Il faut éviter de décrire comme résultant de l'acte expérimental des lésions existant avant toute intervention.

Berne-Lagarde (1), pour cette raison, a expérimenté sur le rat. Mais il n'est pas certain que les conclusions qu'il émet à la suite de ses expériences sur cet animal soient valables pour les autres animaux et pour l'homme, le rat se comportant souvent, au point de vue urinaire, d'une façon un peu spéciale. D'autre part, il est très rare, chez le chien et même chez l'homme, de constater un rein tout à fait normal.

b) L'infection vient souvent compliquer les résultats expérimentaux. Faut-il cependant admettre qu'elle joue un rôle aussi fréquent que le pensent Maugeais et Berne-Lagarde. Strauss et Germont avaient à juste titre insisté sur l'importance qu'il y a à éviter l'infection.

Berne-Lagarde admet que la transformation fibreuse ou hyaline des glomérules, l'infiltration embryonnaire, les modifications conjonctives ou vasculaires sont « uniquement fonction d'infection ». La ligature aseptique de l'uretère n'amènerait que la distension des tubes par l'urine retenue, puis l'atrophie progressive et de plus en plus prononcée des épithéliums avec tassement du tissu conjonctif de l'organe ; il s'agirait de lésions mécaniques pures.

Nous pensons qu'une pareille conclusion ne correspond pas à la réalité des faits. La grande majorité des expérimentateurs ont noté des altérations du tissu conjonctif.

Berne-Lagarde parle lui-même d'un tassement de tissu conjonctif, et il admet que « la gangue fibreuse du rein est très apparente ; elle serait formée de fibrilles délicates entrelacées les unes avec les autres et limitant des mailles occupées par des cellules cubiques » provenant du reste de l'épithélium tubulaire transformé.

Est-on en droit de dire qu'il n'y a, comme le veut Berne-Lagarde, aucune modification du tissu conjonctif ?

(1) *Arch. urologiques Necker*, 1919, t. II.

Camossa et Verliac insistent sur ce fait qu'un rein ligaturé s'infecte très facilement. Ces auteurs estiment que l'infection explique d'une part les altérations des tubes contournés et, d'autre part, les lésions du rein opposé. Sans doute, nous mettons à part les processus nettement infectieux avec vastes îlots embryonnaires. Mais pourquoi ne pas admettre que le liquide renfermé dans la poche ne puisse causer un certain processus d'irritation aboutissant au développement du tissu conjonctif après avoir irrité et lésé l'épithélium glandulaire lui-même ? Ce processus surajouté viendrait compliquer les lésions d'ordre purement mécanique causées par l'oblitération de l'uretère ; il ne s'agirait pas là d'infection mais de processus toxique.

On peut, avec Straus et Germont, distinguer deux phases successives :

1° Phase d'ectasie. — Caractérisée par la dilatation des conduits urinifères (fig. 40) avec aplatissement de leur épithélium depuis le glomérule jusqu'au tube collecteur. Ces lésions commencent par la branche

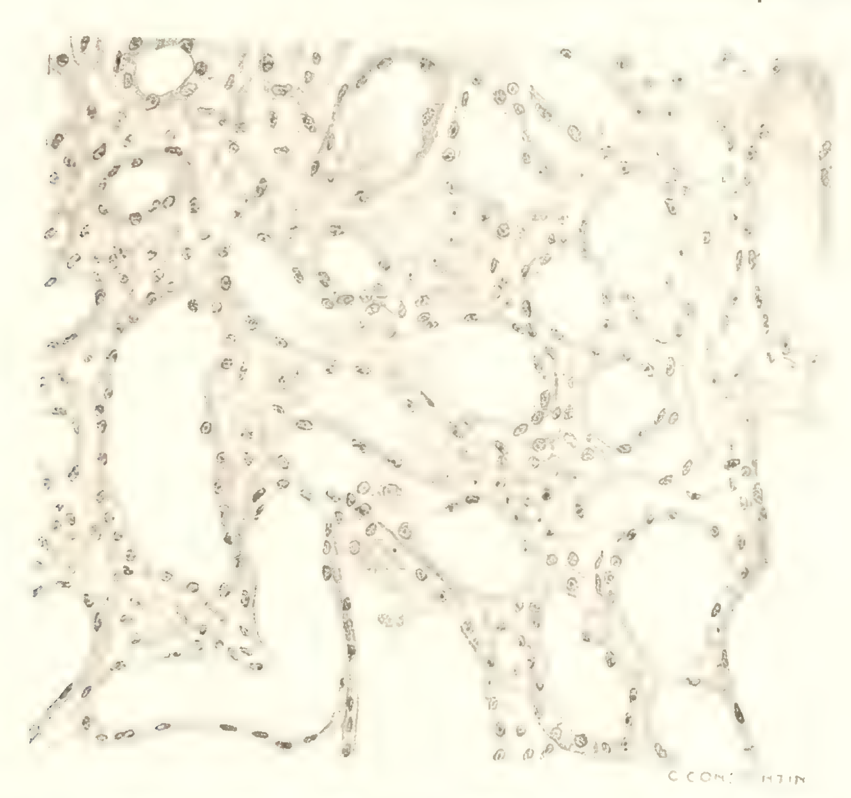


Fig. 40. — Ligature expérimentale de l'uretère chez le chien. Premier jour.

large de l'anse de Henle et les *tubes contournés*. Les tubes contournés et la branche large de l'anse de Henle sont bientôt revêtus par une couche continue de cellules aplaties, toute trace de striation a disparu. La lumière des tubes est tellement augmentée que « les coupes du rein malade offrent presque autant de vides que de pleins » (Straus et Germont).

Berne-Lagarde insiste sur les lésions *de la partie large de l'anse de*

Henle et des canaux d'union : Le premier jour on constate un aplatissement des cellules avec de la cytolyse périnucléaire, celle-ci s'accentue, les striations basales disparaissent le deuxième jour, et on note dans les tubes contournés des cylindres hyalins. Le troisième jour commence l'aplatissement des tubes de la partie large de l'anse de Henle. Dans les *tubes droits*, la lésion est identique, mais elle est moins précoce, moins marquée et surtout moins généralisée ; certains tubes ont conservé leur revêtement épithélial normal.

Dans les deux variétés de tubes, on constate des cylindres hyalins (Aufrecht, Posner, Straus et Germont) ; leur apparition est à leur apogée du troisième au quatrième jour ; leur nombre diminue notablement ensuite.

Camossa et Verliac, contrairement aux autres auteurs, estiment que les tubes contournés sont intacts ; ils ne sont pour eux qu'exceptionnellement dilatés. Habituellement ils sont simplement comprimés, puis s'atrophient. Les seules lésions constantes seraient pour eux la congestion des capillaires glomérulaires, et la distension de la capsule glomérulaire ; elles sont précoces et généralisées ; les lésions des tubes excréteurs les accompagnent presque toujours ; elles consistent surtout en dilatation de la cavité simplement.

Les *glomérules*, dans les premiers jours, sont peu modifiés, malgré l'ischémie initiale avec infiltration œdémateuse très rapide du rein (Straus et Germont). Bientôt ils s'anémient, se flétrissent, s'écartent considérablement de leurs capsules ; il n'existe pas de glomérulite ni de multiplication des noyaux tapissant la face interne de la capsule. Straus et Germont signalent la présence de nombreux noyaux colorés, probablement des leucocytes, siégeant le long des flexuosités du bouquet glomérulaire.

Les lésions sont donc exclusivement épithéliales.

Elles sont également *insulaires*, certains points paraissent au début moins altérés que d'autres (Berne-Lagarde). Hinman (1) signale également ce fait dans l'hydronéphrose expérimentale. Il s'agit là d'une loi très générale en anatomo-pathologie rénale et sur laquelle Rathery avait autrefois insisté.

2° Phase d'atrophie. — Quatre à cinq semaines après la ligature, l'aspect des lésions est tout différent. Les *capsules de Bowmann*, dilatées à l'extrême, ne renferment plus qu'un glomérule très atrophié, infiltré de leucocytes et accolé sur un point de la paroi ; celle-ci est du reste notablement épaissie. En d'autres points la capsule est étroitement appliquée sur le bouquet glomérulaire.

Berne-Lagarde admet que toute infiltration du bouquet glomérulaire et même toute endoglomérulite relève d'un processus infectieux surajouté.

(1) *IIe Congrès int. Urologie*, 1925.

Les tubes contournés comme les tubes droits se sont atrophiés ; leur calibre est rétréci à l'extrême et leur lumière a presque totalement disparu ; leur membrane propre est épaissie. Leur épithélium est uniforme ; c'est un revêtement de cellules aplaties.

Cette atrophie pour Hinman est due à la fois à une atrophie par pression et surtout à une atrophie par anémie progressive secondaire à cette pression.

S'agit-il là d'un simple tassement mécanique, comme le veut Berne-Lagarde, nous ne le croyons pas ; pourquoi tout développement de tissu conjonctif serait-il de nature infectieuse ? Pourquoi, après l'oblitération de l'artère, de la veine ou des deux vaisseaux, observons-nous toujours un processus conjonctif et n'en verrait-on pas un se développer, à la suite de l'oblitération de l'uretère ? La distinction que fait Berne-Lagarde entre la néphrite interstitielle et les lésions secondaires à l'oblitération urétérale est un peu théorique.

Le rôle de l'infection dans la genèse de certains troubles secondaires à la ligature de l'uretère est non douteux, nous ne le nions pas ; nous pensons cependant qu'on a peut-être fait jouer à l'infection un rôle plus étendu et plus fréquent qu'il n'y a lieu de le faire.

Stewart et Barber, pour étudier le rôle de l'infection, mettaient un corps étranger infecté dans la vessie ; ils paralysaient l'uretère par dépouillement et friction ; ils voyaient alors se développer une hydronéphrose nette avec lésions infectieuses.

Gayet et Cavaillon, étudiant la possibilité d'exclure le rein dans certaines affections rénales, constataient qu'ils obtenaient après ligature de l'uretère une sclérose plus intense quand ils injectaient dans le bout supérieur de l'uretère des corps gras. L'atrophie rénale était plus complète sans distension du bassinet, lorsqu'ils pratiquaient la ligature en masse de tout le pédicule rénal.

Nous avons étudié cytologiquement le liquide de la poche hydronéphrotique et constaté à des moments variables, après la ligature, dans le liquide centrifugé quelques leucocytes renfermant des granulations présentant les réactions tinctoriales du parenchyme rénal.

II. — *RETENTISSEMENT PORTANT SUR LE REIN OPPOSÉ*

La rétention rénale unilatérale ne produit pas uniquement des lésions localisées à l'organe qui en est le siège ; elle retentit sur l'organisme, occasionnant d'une part des troubles fonctionnels, d'autre part de véritables lésions anatomiques. Nous avons étudié précédemment les troubles fonctionnels, nous allons exposer les lésions histologiques du rein opposé à la ligature.

Lésion du rein opposé à l'hydronéphrose. — L'état du rein opposé à la tumeur hydronéphrosique n'a été que fort peu étudié. Perl, Strauss et Germont, Tuffier décrivent de l'hypertrophie compensatrice dans le rein sain. Bertensohn conclut d'un travail très documenté que « l'animal chez lequel on a lié un uretère *ne peut passer pour sain* ; un tel organisme présente un état identique à un organisme atteint de néphrite diffuse ». Castaigne et Rathery, les premiers, montrèrent la fréquence et l'importance des lésions dans le rein opposé à la rétention rénale ; Ascoli et Figari ont un peu plus tard confirmé ces expériences, sans apporter du reste d'examens histologiques. Ces lésions ont été retrouvées chez l'homme et chez l'animal. Chez ce dernier, après ligature unilatérale de l'uretère, on note constamment soit des lésions de cytolyse protoplasmique par îlots, si l'animal est sacrifié dans la première semaine, soit des altérations très nettes de néphrite chronique avec sclérose intertubulaire, si l'examen histologique est fait plus tardivement. Chez l'homme, Castaigne et Rathery ont pu relater plusieurs observations de malades jeunes suivis pendant longtemps, chez lesquels se développa une néphrite chronique dans le rein opposé à l'hydronéphrose, néphrite qui amena la mort par urémie, et qui put être constatée à l'autopsie ; or, dans ces cas, on ne trouvait dans les antécédents de ces sujets jeunes aucune des causes ordinaires de néphrite interstitielle ; les urines de ces patients, observées avant la production de l'hydronéphrose, n'étaient pas albumineuses, et on est dès lors autorisé à rattacher la néphrite chronique à l'hydronéphrose elle-même.

Le mécanisme de ces lésions a été étudié par Castaigne et Rathery (1). On ne peut tout d'abord admettre, avec Ascoli et Figari, Anzilotti, que le rein se lèse par ce fait qu'il est obligé d'éliminer une bien plus grande quantité de matières toxiques ; en effet, la simple néphrectomie ne produit jamais les altérations que l'on retrouve après la ligature de l'uretère. La théorie réflexe de Guyon, pas plus que la néphrite sympathique de Klippel et Pousson, ne donne une explication des faits. Seule la théorie *toxique* est celle qui, à notre avis, expliquerait le mieux les lésions constatées. Nous admettons donc que les lésions du rein opposé sont dues aux produits de désintégration des cellules épithéliales du rein traumatisé qui, mis en circulation dans l'organisme, ont une action nocive sur le congénère. Que les produits de désintégration des cellules rénales en cas d'hydronéphrose soient mis en circulation dans l'organisme, le fait ne semble pas douteux et l'on ne peut expliquer autrement comment un rein dont l'uretère est oblitéré peut, comme dans certains cas d'hydronéphrose, être réduit à une coque fibreuse. Le liquide contenu dans la poche hydronéphrosée renferme des leucocytes englobant des débris de cellules rénales, comme on peut facilement s'en rendre

(1) *Soc. Biol.*, 21 décembre 1901 ; *Soc. méd.*, août 1902 ; *Soc. méd. hôp.*, décembre 1902.

compte. De plus, le sérum d'un animal à qui on a pratiqué la ligature de l'uretère acquiert des propriétés néphrotoxiques très nettes et qu'on peut mettre en évidence *in vivo* par injection à l'animal ou bien même *in vitro* (Castaigne et Rathery). Nous conclurons donc que le rein hydronéphrosé est la source de production de néphrotoxines qui vont agir sur le rein du côté opposé, en sorte que l'affection, constituant un danger permanent pour le malade, cesse par là même d'être une lésion purement locale et réclame une thérapeutique énergique.

Maugeais a étudié à nouveau l'état du rein opposé ; ses conclusions diffèrent de celles que nous avons émises.

Gosset, Pearce, Miss Sheldon Amos, Kawasoye n'ont trouvé aucune altération ; Anzilotti signale des lésions fugaces, Scott des altérations minimes. Corbett note des altérations tardives apparaissant vers le 21e jour. Guyon et Albarran, Miss Sheldon Amos décrivent des lésions hépatiques.

Berne-Lagarde (1) conclut que les lésions du rein opposé n'existent qu'en cas d'hydronéphrose infectée. Camossa et Verliac n'admettent pas de lésions du rein opposé, sauf en cas d'infection surajoutée.

Nous ne saurions souscrire à des conclusions aussi absolues. Il est nécessaire, d'une part, d'observer les animaux pendant un temps suffisamment long ; d'autre part, d'étudier les lésions avec des techniques cytologiques fines ; la fixation au Van Gehuchten, excellente pour l'étude de la brosse, est insuffisante lorsqu'il s'agit de repérer les modifications de structure de la cellule rénale. Nous reviendrons sur ces faits au chapitre des néphrotoxines.

OBSTRUCTION COMPLÈTE ET PASSAGÈRE

Camossa et Verliac laissent les uretères oblitérés pendant 48 heures à 4 jours. Sur quatre animaux deux présentent, 13 et 17 jours après, des reins et des uretères normaux.

Dans les deux autres, les reins examinés 26 et 27 jours après ligature totale de 2 et 4 jours montrent des lésions nettes : les auteurs estiment qu'elles doivent être antérieures à l'expérience, mais qu'elles se sont accentuées au niveau du rein dont l'uretère a été lié, et ils concluent que la ligature complète temporaire de l'uretère *n'a pas une innocuité absolue*. Nous sommes de leur avis sur ce dernier point, et nous estimons que l'explication qu'ils donnent des lésions comme relevant d'altérations antérieures est bien hypothétique.

OBSTRUCTION INCOMPLÈTE

Camossa et Verliac l'ont réalisée au moyen de gros fil de lin.
Ils concluent :

(1) *Arch. mal. rein et org. génitaux*, 1er octobre 1922.

a) **Ligature incomplète permanente.** — La ligature incomplète chez le chien ne paraît entraîner de lésions que très lentement, lésions mécaniques de dilatation au-dessus de l'obstacle. Quand ces lésions sont très accentuées, l'uretère a dû probablement s'oblitérer complètement, car la ligature incomplète a une tendance très marquée à se compléter.

Cette ligature est un point d'appel pour l'infection, la cytolyse rénale ne se produisant que dans ce dernier cas.

b) **Ligature incomplète d'une durée plus ou moins prolongée.** — Après 2 jours de ligature, on peut constater l'intégrité rénale, 12, 17, 22 jours après l'intervention.

Pour 4 jours de ligature, il n'y a 10, 15, 20 jours après, qu'une légère dilatation inconstante des cavités glomérulaires.

Pour 8 à 15 jours de ligature, il y a 35 à 40 jours après, des dilatations des anses grêles et des tubes excréteurs, les lésions ont tendance à s'améliorer mais incomplètement ; la tare rénale paraît devoir rester indélébile, il faudrait en juger à très longue échéance.

Nous devons reconnaître que Camossa et Verliac, tout en admettant que la ligature urétérale passagère ou incomplète ne doit déterminer comme la ligature complète que des lésions mécaniques, sont obligés de reconnaître l'existence de *lésions indélébiles*. Imbus de cette idée que la sclérose et la lésion protoplasmique des tubes sécréteurs sont toujours d'origine infectieuse, ils ne nous donnent en réalité aucune preuve de cette hypothèse qu'ils érigent un peu trop comme Maugeais et Berne-Lagarde, à l'état de dogme intangible. Nous ne partageons pas leurs idées et nous avouons que leurs expériences n'apportent aucune preuve convaincante satisfaisante en faveur de leur hypothèse.

LIGATURE BILATÉRALE DES URETÈRES

La ligature bilatérale des uretères détermine l'éclosion d'accidents mortels à très brève échéance. La survie des animaux est assez variable, elle peut atteindre 3 jours, rarement plus. On observe de la rigidité musculaire, rarement on note du Cheyne-Stokes.

On constate une élévation notable de l'azotémie.

Bierry, Rathery et Bordet ont étudié comparativement les variations de l'urée, de la glycémie sucre libre, de la glycémie sucre protéidique et de N des protéines totales (1).

(1) *Acad. Sc.*, 3 avril 1922.

	Plasma artériel pour 1.000 cmc. d'eau			
Chien IV :	*Urée*	*Sucre libre*	*Sucre protéidique*	*N des protéines totales*
Avant ligature des uretères.	0 gr. 54	1 gr. 33	1 gr. 46	9 gr. 72
30 heures après ligature. .	1 gr. 96	1 gr. 07	1 gr. 85	8 gr. 28
Chien VI :				
Avant ligature	0 gr. 56	1 gr. 03	1 gr. 12	9 gr. 62
24 heures après	3 gr. 38	1 gr. 23	1 gr. 82	»
48 heures après	3 gr. 70	1 gr. 33	2 gr. 04	»
3 jours après.	4 gr. 46	1 gr. 42	2 gr. 07	9 gr. 55

Brodin signale une expérience de ligature d'uretère avec examen au bout de 24 heures, il constate une augmentation de l'azote total uréique sans modification de l'azote résiduel. Si la survie est assez longue, la plupart des auteurs notent une augmentation de l'azote résiduel.

A la suite de la suppression brusque, chez le chien, de l'excrétion urinaire ne permettant une survie que de 2 ou 3 jours, l'élévation du taux du sucre protéidique dans le plasma sanguin est, parallèlement à celle du taux de l'urée, moins rapide et moins intense. Jamais Bierry, Rathery et Bordet n'ont observé, chez les animaux, des chiffres de sucre protéidique comparables à ceux qu'ils ont signalés chez les brightiques, chiffres pouvant dépasser trois fois celui du sucre protéidique rencontré chez l'homme normal.

Ceci vient à l'appui de cette idée, que si l'azotémie est le témoin d'une élimination rénale défectueuse, comme l'a montré Widal, l'hyperprotéidoglycémie est bien le stigmate plasmatique qui révèle un trouble progressivement amené et profond du métabolisme.

Cette hyperprotéidoglycémie ne serait due ni à une augmentation du taux global des albumines ni à des proportions anormales entre les deux grandes variétés d'albumine du sérum : sérum et globuline (Desgrez, Bierry, Rathery, Bordet).

Atchley et E. M. Benedict notent une *forte baisse* dans les tissus, les humeurs de l'organisme et le sang, des *chlorures* et des *bicarbonates* d'une élévation marquée des phosphates et des sulfates. La glycémie sucre libre est augmentée, le rapport $\frac{\text{soufre sang total}}{\text{soufre Pl.}}$ est diminué ; le soufre du plasma s'élève et le soufre du sang total diminue.

Rathery et Waitz (1) constatent, avec l'élévation de l'urée, une élévation de la réaction xantho-protéique, mais il n'y a pas proportionnalité absolue entre les deux phénomènes. Hartwich et Hessel notent également une élévation de la réaction xantho-protéique ; celle-ci est plus accusée après ligature bilatérale des uretères qu'après néphrectomie double.

Backman, Rautenberger, Hartwich, après ligature bilatérale des uretères — plus ou moins serrée — reproduisent de l'hypertension.

Camossa et Verliac ont étudié les *lésions histologiques*. Ils concluent

(1) *Soc. Biol.*, 25 janvier 1930.

que la ligature complète définitive des deux uretères ne produit pas dans chacun des reins des lésions superposables à celles que produit dans un rein la ligature complète définitive de son uretère. Dans deux expériences sur trois, les uretères ont été liés près de leur origine et les reins ne présentaient pas d'augmentation de volume, le seul cas où il y ait eu dilatation est celui où les uretères ont été liés au ras de la vessie. Les reins ne présentent pas de lésions sérieuses 3 jours après la ligature ; cette intégrité rénale coïncide avec une infiltration séreuse autour du rein et du bassinet. Dans un cas les lésions histologiques sont intenses sans qu'on puisse faire intervenir l'infection. Les auteurs ne tirent aucune conclusion du reste de ces expériences trop peu nombreuses et contradictoires.

Les auteurs ont constaté, dans un cas où un des deux reins avait eu son uretère ligaturé et sectionné et son autre uretère avec ligature incomplète qui se compléta ensuite, des lésions extrêmement intenses dans le seul rein à uretère sectionné.

Achard et Lœper ont étudié les modifications du taux de NaCl sanguin après la ligature bilatérale des deux uretères. Ils injectent une solution concentrée de NaCl, immédiatement après la ligature ; ils constatent que très rapidement le taux de NaCl du sang redevient normal. Si on supprime alors la ligature, la sécrétion de l'urine reprenant, le NaCl injecté s'élimine. Si au lieu de supprimer la ligature des uretères, on la maintient, on voit le taux du NaCl sanguin devenir à peu près normal, tandis que les autres molécules de cristalloïdes, notamment l'urée, montent progressivement. La perte de poids de l'animal à jeun restait moindre que celle d'un témoin également à jeun dont les reins étaient intacts ; il s'emmagasine donc du NaCl dans les tissus avec production d'œdème (œdème histologique).

Camossa et Verliac ont étudié les effets de la ligature incomplète des deux uretères. On constate une dilatation des tubes excréteurs qui s'installe lentement. Après 2 jours de ligature, les reins examinés 4 à 30 jours après ne montrent plus de lésions ; après 4, 5 et 8 jours de ligature, ils présentent des lésions même après la levée de l'obstacle : elles ont tendance à régresser, mais après 16 jours de ligature elles semblent persister avec un début de sclérose périvasculaire.

ANASTOMOSE URÉTÉRO-VEINEUSE

Cette anastomose a été pratiquée en 1926 par Ozorio de Almeida, Ernst Th. Brucke et G. H. Roger.

Technique. — Ozorio de Almeida réalise l'anastomose entre les uretères et la veine fémorale par un tube qui fait un coude en dehors de la cavité abdominale ; Brucke prélève un lambeau vésical renfer-

mant l'abouchement de l'uretère et il suture ce lambeau à la veine iliaque primitive. G. H. Roger et Justin-Besançon réalisent au moyen des canules de Payr l'anastomose de l'uretère droit et de la veine splénique (chien). Justin-Besançon et Lœwy ont imaginé des variantes à ces techniques. Hartwich et Hessel anastomosent l'uretère droit et la veine mésentérique.

Résultats. — Il faut distinguer avec Justin-Besançon deux cas :

a) Anastomose urétéro-veineuse avec conservation du rein du côté opposé qui, avec un uretère normal, continue à excréter de l'urine.

La mort survient en 30 à 40 heures. Hartwich et Hessel signalent un seul cas avec survie de 7 jours. G. H. Roger et J. Besançon, avec leur technique, obtiennent une survie de 7 jours. Il semble que l'anastomose avec le système porte augmente légèrement la durée de la survie, mais n'empêche pas la mort de se produire ; le foie n'intervient donc que très peu.

Les animaux sont très abattus, refusent toute nourriture et meurent.

La quantité d'urine diminue, très exceptionnellement la diurèse est augmentée, mais dans ce cas elle ne renferme guère que de l'eau ; l'urée et les autres substances de déchet sont peu abondantes. L'azotémie s'élève à 1 gramme, parfois monte jusqu'à 4 grammes, elle est en général modérée ; le K s'élève, le Ca et le NaCl subissent peu de modifications.

Très rapidement les corps phénoliques (Galehr et Ito) qui donnent la réaction xantho-protéique s'élèvent (quatre à 5 fois au-dessus du taux normal).

A l'autopsie des animaux, il existe un gros œdème pulmonaire et des altérations très importantes du foie et du rein (dégénérescence graisseuse).

Pour Justin-Besançon comme pour Galehr et Ito, Hartwich et Hessel, ces expériences démontrent que l'urine au sortir du bassinet renferme une substance toxique sécrétée par le rein et qui va léser le rein opposé préalablement sain. Ozorio de Almeida pense, au contraire, que l'urémie ainsi réalisée est produite par des changements relatifs dans la proportion des sels dans le sang et les liquides de l'organisme.

b) Anastomose urétéro-veineuse avec suppression de l'excrétion urinaire par le second rein.

Cette suppression peut être effectuée soit par anastomose urétéro-veineuse bilatérale, soit par néphrectomie unilatérale.

Résultats. — La survie est de 3 à 5 jours. Les animaux montrent très rapidement des signes d'intoxication urémique ; ils sont abattus, présentent des vomissements et de la diarrhée. Ils ont des secousses myocloniques, de la raideur et parfois même un état catatonique. Les besoins de miction persistent. Vers le troisième jour apparaissent des crises convulsives, de la bradycardie, de la respiration à type de Cheyne-

Stokes. Ozorio de Almeida décrit de la conjonctivite purulente qui n'a pas été retrouvée par J. Besançon.

J. Besançon et Cahane notent dans le sang une élévation de l'azotémie qui peut dépasser 6 grammes ; l'azote résiduel s'élève, ainsi que le glucose, le cholestérol et l'acide urique, le Ca et le *Cl* baissent, le soufre total augmente, le K s'élève, mais inconstamment.

Le rein est peu congestionné pour J. Besançon, contrairement à O. de Almeida ; il existe des hémorragies sous-épicardiques, de l'œdème pulmonaire et des altérations hépatiques. Dans le rein les lésions prédominent au niveau du tube contourné ; la zone basale cellulaire est finement granulée et très claire, le segment apical est fortement et finement granuleux, il n'y a pas de dégénérescence graisseuse, les glomérules sont intacts. J. Besançon insiste sur le type très particulier de la lésion cellulaire (1). Le foie est très congestionné, avec stase périsus-hépatique ; les cellules de Kupfer sont très altérées.

SECTION URÉTÉRALE ET URÉTERRORAPHIE

A la suite d'une plaie transversale de l'uretère ou d'anastomose urétéro-urétérale ou urétéro-rénale, on obtient une cicatrisation. Mais comme l'a montré Legueu, il y a presque fatalement à la suite une atrophie du rein qui se développe « en silence » dans les années consécutives.

On a fait intervenir l'existence d'un rétrécissement cicatriciel ou la présence de bouchon muqueux (M. Iselin, Ten Berghe, Guberoff, Pozzi et Forsell).

En réalité le mécanisme est tout autre comme l'ont montré Alskne, Gouverneur et Henri Marion (2).

Gouverneur, reprenant les expériences d'Alskne, avait conclu que la section de l'uretère qui coupe la tunique musculaire nerveuse du canal, trouble d'une façon grave le jeu physiologique normal de l'excrétion de l'urine.

Pratiquant chez des chiens, soit la section de l'uretère suivie de suture, soit la dénudation simple circulaire de l'uretère sur une hauteur de 1/2 centimètre, Gouverneur et H. Marion constatent que l'uretère tout en restant perméable se dilate ainsi que le bourrelet au-dessus de la suture ou de la dénudation. Blatt, chez le lapin, est arrivé aux mêmes conclusions. Un uretère sectionné ou énervé par dénudation transversale est fonctionnellement perdu ; il y a suppression du synchronisme entre les mouvements des deux bouts urétéraux suturés d'où désaccord fonctionnel entre les parties supérieures et inférieures de l'uretère.

(1) Il semble s'agir là de cytolyse protoplasmique du deuxième et troisième degré.
(2) *Soc. Urologie*, 21 janvier 1929 ; *Thèse Paris*, 1929.

OBLITÉRATION PARTIELLE, COMPRESSION ET LIGATURE DE L'ARTÈRE RÉNALE

Nous étudierons :

A. — La ligature de l'artère rénale.
B. — La compression de l'artère rénale.

Nous envisagerons successivement :

1° Les troubles de la sécrétion urinaire relatifs à l'oblitération ;
2° Les altérations du rein ligaturé ;
3° Les altérations du rein opposé à la ligature.

A. — *LIGATURE DE L'ARTÈRE RÉNALE*

I. — TROUBLES DE LA SÉCRÉTION URINAIRE

Obstruction incomplète. — Hermann en 1862 agit sur la seule artère rénale en la comprimant ; en réduisant l'apport sanguin, il diminue la sécrétion d'urine. Marshall et Crane rapportent les troubles constatés à une privation d'oxygène. La sécrétion urinaire n'est pas seulement diminuée mais modifiée. Cushny constate une diminution dans l'excrétion de NaCl, de l'eau ; les sulfates sont diminués mais beaucoup moins.

Pour Marshall et Kolls, la compression d'une artère rénale amène une diminution de la sécrétion des chlorures beaucoup plus marquée que celle des sulfates, parce que la sécrétion chlorurée résulte d'un acte passif du rein (origine circulatoire), tandis que la sécrétion des sulfates est sous la dépendance d'un processus actif du rein.

	Urine en gr.	*NaCl en gr.*	*Sulfates en gr.*
Côté normal	9,5	0,038	0,105
» comprimé	2,5	0,005	0,035

Occlusion complète. — Une compression temporaire de l'artère rénale suffit à empêcher toute sécrétion pendant un temps très long ; après 37 minutes de compression, la sécrétion rénale ne s'était plus rétablie

1 h. 45 après la levée de cette compression ; dans un autre cas, une compression de 11 minutes conduit à la même absence de sécrétion après 2 h. 20, époque à laquelle le chien est sacrifié. Le dispositif expérimental était tel qu'aucun traumatisme ne survenait ; un fil avait été passé sous l'artère rénale, puis le ventre refermé, on avait étudié le mode de sécrétion urinaire pendant un temps assez long ; brusquement on tirait sur le fil et on comprimait l'artère, puis en relâchant le fil, on faisait cesser la compression.

Chez un autre chien, la sécrétion réapparaît 24 minutes après la levée de la compression qui a duré 35 minutes ; voici les différences de sécrétion constatées.

	Rein droit				Rein gauche		
	Temps	Volume	NaCl ‰	Urée ‰	Volume	NaCl ‰	Urée ‰
Chien Del :							
Avant	»	0,064	0,22	40,8	0,05	0,44	32,9
Comp. art. rénale gauche	35′	0,088	0,32	46,6			
Après enlèvement de ligature. . . .	»	0,094	0,35	49,5	0,024	0,91	28,5

Au niveau du rein qui a été ligaturé, le NaCl était plus concentré, l'urée moins concentrée qu'avant la pose de la ligature, le volume d'urine était plus faible.

Cushny note également que lorsqu'on comprime l'artère rénale pendant 30 secondes, la sécrétion de l'urine ne reprend que lentement ; comme nous, il a pu obtenir des cas où la reprise de la sécrétion ne se produisait qu'après plus d'une heure ; l'urine renfermerait des protéines en abondance ; mais cette albuminurie ne durerait que quelques heures ; en examinant le rein, Seelig retrouve de l'albumine dans l'espace capsulaire seul.

Friedmann et Woehsmuth, par ligature de l'artère rénale, élèvent la pression artérielle pendant 1 à 3 semaines.

ACTION DE TROUBLES CIRCULATOIRES UNILATÉRAUX SUR LA SÉCRÉTION DE L'AUTRE REIN

Nous avons étudié comparativement la sécrétion des deux reins au cours des ligatures temporaires de l'artère.

Sous l'influence d'une compression prolongée de l'artère rénale d'un côté, on constate souvent de l'autre côté une réduction de la sécrétion aqueuse avec un abaissement du taux de concentration des chlorures et une élévation du taux de concentration de l'urée. Parfois la sécrétion du rein opposé cesse au moment de la ligature temporaire de l'autre

rein. Après 11 minutes de ligature, la sécrétion ne reprend dans le rein sain que 37 minutes après, le fait est du reste exceptionnel.

Rein droit.	*Volume pour 1 minute*	*NaCl o/oo*	*Urée o/oo*
Avant compression artère gauche. . . .	2,13	1,75	1,53
Pendant compression artère gauche. . .	1	0,58	2,87
	0,32	0,55	5,39
	0,21	0,83	7,33
	0,13	0,29	6,57

Rein droit.	*Volume pour 1 minute*	*NaCl o/oo*	*Urée o/oo*
Avant compression artère gauche. . . .	0,16	2,92	3,86
Pendant compression	0,13	0,44	12,63
Après compression.	0,13	0,27	17,46
	0,17	0,18	23,20

La concentration uréique peut être considérable ; quelques-unes de ces modifications constatées persistent parfois un certain temps après la levée de la compression, dans la dernière expérience le volume était remonté, mais la baisse de la concentration de NaCl et l'augmentation de la concentration uréique restaient accentuées.

On pourrait objecter à ces expériences, que la ligature de l'artère rénale n'a rien fait, et que les modifications constatées tiennent à la marche habituelle de la diurèse secondaire aux injections de sérum glucosé hypertonique (1). Nous pouvons répondre que la marche des deux phénomènes n'est pas identique, comme nous avons pu nous en rendre compte ; d'autre part, il serait remarquable de voir chaque fois l'effet de la ligature coïncider avec des modifications de sécrétion sans pouvoir penser qu'elles ont une influence sur elle.

Nous signalerons l'expérience suivante qui montre après une assez longue période d'examen des modifications brusques à la suite de la ligature.

Chien S :	*Volume pour 1 minute*	*NaCl o/oo*	*Urée o/oo*
Injection sérum glucosé	0,133	0,49	2,66
	0,163	0,21	2,20
	0,185	0,29	2,68
Ligature artérielle rénale de l'autre rein. .	0,127	0,44	3,46

Cette ligature a amené ici surtout une élévation de la concentration uréique. Il est des cas où nous obtenons des effets inverses : diminution de la concentration de l'urée, augmentation de celle des chlorures.

Le chien suivant n'avait reçu antérieurement aucune injection. Le volume urinaire est augmenté après la ligature artérielle du rein opposé.

(1) Ces injections étant pratiquées avant le début des expériences.

Chien J :	*Volume pour 1 minute*	*NaCl 0/00*	*Urée 0/00*
	—	—	—
Avant	0,13	0,39	6,31
Après	0,15	0,88	6,13
	0,14	0,88	5
	0,18	0,68	3,65

Chez d'autres chiens enfin, il existe une augmentation de la sécrétion aqueuse, une diminution de la concentration à la fois pour NaCl et pour l'urée :

Chien Fl :	*Volume pour 1 minute*	*NaCl 0/00*	*Urée 0/00*
	—	—	—
Avant	0,09	0,44	27,88
Après	0,06	0,42	9,06
	0,12	0,15	5,13
	0,12	0,15	5,20
	0,12	0,17	5,75

Les conclusions à tirer de ces expériences sont les suivantes :

Un arrêt circulatoire portant sur un rein retentit sur l'autre rein, qu'il soit ou non en état de polyurie provoquée. Cette influence se traduit d'une façon très diverse, et il serait inexact de décrire un type particulier de sécrétion. Il est difficile de donner une explication du phénomène. Mais ce dernier présente un très grand intérêt au point de vue de la physiologie pathologique. Un trouble dans l'irrigation d'un des deux reins retentit sur l'autre rein, non seulement en modifiant quantitativement mais encore qualitativement la sécrétion urinaire.

II. — LÉSIONS DU REIN, SIÈGE DE LA LIGATURE ARTÉRIELLE

La ligature de l'artère rénale fut tentée la première fois par Schultz, en 1851 ; il notait une régression des éléments nobles du rein.

Blessig, en 1859, constatait dès les premiers jours après la ligature, une hyperémie veineuse, avec parfois des hémorragies ; Talma en 1880, Maron en 1885, Alessandri en 1899, Grani notent également un stade d'hyperémie, précédant celui d'anémie. Grawitz, Israël, décrivent les lésions constatées. Kuster signale les altérations secondaires à la ligature d'une seule branche ; Schmaus et Albrecht en 1895 insistent sur la précocité des lésions épithéliales. Falci, Martha, Turk donnent une description détaillée des lésions cellulaires. Ignatowsky en 1905 constate que cette ligature donne lieu à des phénomènes d'intoxication due au passage dans la circulation de produits provenant du rein nécrosé.

Castaigne et Rathery recherchent *l'influence du rein lésé sur le rein du côté opposé*. Jungano étudie les lésions du rein du côté ligaturé et admet l'existence de troubles généraux.

Les artères du rein étant terminales (Hyrtl, Gérard, Destot et Legueu), on note une certaine indépendance circulatoire entre les différents segments du rein. Grégoire admet qu'il existe une artère pour chacune des faces et une pour chacun des pôles. L'artère rénale se divise souvent précocement, en sorte qu'il est facile de ligaturer une seule des branches. On voit alors se produire un infarctus localisé au territoire ligaturé, la circulation anastomotique étant insuffisante pour empêcher celui-ci de se former.

Lésions macroscopiques. — On constate après la ligature un stade de *congestion* qui a été retrouvé par presque tous les auteurs en même temps que le rein augmente de volume. Très rapidement ensuite survient de l'ischémie, le rein devient violet sombre, les parties irriguées restant rose vif. On voit se constituer à la périphérie de l'infarctus une zone blanchâtre, puis une zone congestive. Le rein s'atrophie et souvent, mais non toujours, il existe une calcification nette : très abondante chez le lapin au quatrième mois, elle est inconstante le premier, deuxième et troisième mois. Le rein est réduit à un petit haricot ; la coupe de l'organe permet de retrouver l'aspect macroscopique en miniature du rein normal.

Chez le chat, Alessandri constate un processus de dégénérescence rapide. Chez le chien ce processus est plus lent, il existerait pour Alessandri une régénération partielle, pouvant peut-être aller pour lui jusqu'à la *restitutio ad integrum*. Jungano, étant donné l'intensité et la précocité du processus dégénératif, n'admet pas de *restitutio ad integrum* : Vastarini et Crési notent qu'il n'existe pas, comme on le croyait autrefois, d'anastomose artério-veineuse.

Lésions histologiques. — a) *Lésions épithéliales*. — Les tubes contournés sont de beaucoup les plus altérés, les tubes droits et collecteurs sont moins lésés au début. Martha Turk, en utilisant la coloration vitale (bleu de toluidine, carmin lithiné), a pu étudier les altérations fines et précoces en comparant l'aspect des tubes avec ceux du rein non ligaturé (une injection intraveineuse de la solution colorante était faite avant la pose de la ligature).

M. Turk constate qu'après 2 heures d'arrêt de la circulation, on ne constate pas de modifications histologiques, celles-ci ne se produiraient qu'au moment où on rétablit la circulation.

Hubner avait de son côté insisté sur ce fait que les lésions sont moins intenses immédiatement à la levée de la ligature que 8 à 10 jours après. Pour lui, une interruption de 10 à 30 minutes ne déterminerait que des lésions peu marquées ; mais ces lésions ne régressent que lentement ; 3 mois après, on constate encore des hémorragies.

Pour M. Turk, au bout de 8 à 9 heures d'arrêt circulatoire, il existe un gonflement du protoplasma ; les bâtonnets disparaissent, les granulations se raréfient, les noyaux dégénèrent, mais il semble que le protoplasma se lèse avant les noyaux ; ce sont les tubes contournés qui sont les premiers atteints, puis les tubes droits ; les glomérules sont les plus résistants. Au bout de 120 heures d'arrêt circulatoire, tous les noyaux ont disparu.

Martha Turk insiste sur ce fait, que malgré l'arrêt de la circulation, il y a une coloration diffuse de l'organe s'expliquant par l'existence d'un courant de diffusion.

Litten et Armanni suppriment la circulation pendant 2 heures, puis la rétablissent et examinent l'organe 24 heures après ; il existe des lésions épithéliales qui pour Jatta seraient réparables.

Wieszenienski a étudié chez les lapins les effets de la ligature temporaire et aurait constaté des lésions nettes.

Les tubes contournés se remplissent de cylindres. Les lésions sont moins intenses à la base des pyramides, car il existe là une circulation complémentaire ; de même, au-dessous de la capsule du rein, les altérations se présentent sous la forme d'*une bande* prenant intensément les colorants à égale distance *entre la périphérie et la base des pyramides*.

Fischler note la dégénérescence graisseuse à la périphérie de l'infarctus ; elle fait complètement défaut au centre.

Tissu conjonctif. — Tous les auteurs notent l'existence d'une prolifération conjonctive. Pour Maron elle débuterait le troisième jour et proviendrait du bassinet et de l'uretère, des vaisseaux situés à la base des pyramides et enfin de la gaine des gros vaisseaux.

Cette prolifération conjonctive est-elle ou non d'origine infectieuse ? Giani insiste sur ce fait qu'en cas de blessure du rein, il vaut mieux enlever l'organe que de ligaturer le tronc artériel, car le tissu rénal ischémié s'infecterait facilement ; Jungano est du même avis.

En opérant sur des branches de l'artère rénale, Ambard et Papin notent la résorption du tissu nécrosé au bout de 25 à 40 jours. Ambard et Papin auraient pu garder un animal en vie pendant 1 an 1/2 après avoir ligaturé une partie des artères d'un rein et néphrectomisé l'autre. Cette ligature correspondrait pour eux à la simple exérèse d'une partie du rein. Nous ne partageons pas leur opinion.

III. — LÉSIONS DU REIN OPPOSÉ

Ignatowsky, Jungano admettent la résorption possible de produits toxiques pouvant déterminer des troubles graves.

Jonnesco décrit des altérations de cytolyse dans le rein opposé au niveau des tubes contournés et de la branche ascendante de Henle ; mais il admet que ces modifications traduisent des phénomènes d'hyperfonctionnement. Il est difficile de comprendre que ces phénomènes d'hyperfonctionnement se manifestent par des altérations cellulaires. Aussi la conclusion de Jonnesco que les lésions du rein opposé traduisent un état d'hyperfonctionnement et non une action des néphrotoxines est très discutable.

Ambard et Papin, par l'étude des concentrations maxima, notent que le rein restant, s'il est altéré ne l'est que fort peu et cette altération ne dépasserait pas pour eux 10 à 12 jours.

Castaigne et Rathery notent l'existence de lésions dans le rein du côté opposé. Ils expliquent ces altérations par la mise en circulation de néphrotoxines.

Bierry et Feuillé notent qu'après 30 minutes d'étranglement de l'artère les cellules du parenchyme sont déjà altérées du côté lié tandis qu'il faut au moins 50 minutes d'oblitération pour que des lésions nettes apparaissent sur le rein opposé.

Wielzeniensky notait après une ligature dépassant 2 heures des lésions nettes du rein opposé.

B. — *LA COMPRESSION DE L'ARTÈRE RÉNALE*

Cette compression a fait l'objet d'un certain nombre de travaux récents fort intéressants.

H. Goldblatt avec L. Lynch, Hanzal et W. Summerville (1) usent d'une technique spéciale ; ils ont imaginé des pinces entièrement construites en argent et serrables par une vis spéciale. Les pinces sont placées et laissées à demeure au niveau du tronc principal de chaque artère rénale. La compression unilatérale ne donne qu'une légère hypertension avec retour rapide à la normale. La compression bilatérale fut exercée tantôt brusquement et complètement, tantôt pro-

(1) Studies of experimental Hypertension. *Journ. of exp. medicine*, 1934, t. LIX, p. 347.

gressivement et lentement. L'élévation de la pression fut constante ; elle persista plus de 4 mois chez certains animaux, plus d'un an chez d'autres. Goldblatt a donné le chiffre de 4 ans. La compression exercée brusquement et totalement donne de très hauts chiffres d'hypertension avec moment d'apparition variable. La compression exercée lentement et progressivement provoque des hypertensions notables, mais avec tendance à décroître légèrement, bien que se maintenant toujours au-dessus de la normale. Les auteurs expliquent le phénomène par le développement d'une circulation accessoire à travers les vaisseaux de la capsule du rein.

Des expériences de contrôle avec l'artère splénique, les deux fémorales ne donnent pas de modification tensionnelle générale.

Ce fait est d'une très grande importance physiologique car il démontre *l'existence d'une hypertension d'origine rénale* (voir p. 944). L'ischémie localisée au rein est une condition suffisante, conclut Goldblatt, pour obtenir une élévation permanente de la pression artérielle. Cette hypertension est isolée ; les cardiogrammes sont normaux. Wood et Cash (1) qui déclarent avoir obtenu des résultats avec la ligature des artères rénales et les néphrectomies partielles, estiment que la méthode de Goldblatt donne des résultats meilleurs. Elaut (2), confirmant les résultats de Goldblatt, a obtenu des élévations de tension à 245 millimètres Hg. Govaerts et Dicker auraient obtenu par cette méthode de très fortes hypertensions. Goldblatt avec la même technique a provoqué chez le singe macaque de très fortes hypertensions systolique et diastolique (3).

Si la compression est trop brusque, la mort peut alors survenir très rapidement avec des signes d'hypofonctionnement rénal.

Les lésions rénales retrouvées chez les animaux qui succombent siègent au niveau des glomérules, des tubes rénaux et des vaisseaux, mais il ne se produirait pas d'infarctus dans la substance corticale, ni de nécrose massive.

Elaut (4), dans le laboratoire d'Heymans, utilisant la technique de Goldblatt, provoque chez le chien une hypertension artérielle de 180 à 240 millimètres Hg pendant 2 ans. Cette hypertension se manifeste déjà nettement après 48 heures quand on a réduit approximativement de moitié le calibre d'une ou des deux artères rénales ; elle peut atteindre 240 millimètres après 7 jours de compression prononcée. Une énervation chirurgicale ou chimique préalable du pédicule rénal n'empêche pas l'hypertension de se produire (Goldblatt, Page et Collins). Elle est moins prononcée quand la compression n'intéresse qu'une seule artère rénale.

(1) *Experim. Hypert. Journ. of clinical Investigation*, 1936, t. XV, pp. 543-547.
(2) *Soc. Biol.*, 28 mars 1936.
(3) *The Journ. of Exp. Med.*, mars 1937, t. LXV, n° 5, pp. 671-677.
(4) *Soc. Biol.*, 28 mars 1936, t. CXXII et 28 novembre 1936, t. CXXIII.

Après chaque manœuvre d'hypertension, il y a une poussée passagère d'augmentation de l'urée sanguine (0 gr. 45), elle disparaît après 2 jours tandis que l'hypertension artérielle monte progressivement.

L'urée reste durant cette hypertension normale en dehors des petites poussées, la créatinine ne dépasse pas 2 milligrammes o/o. La P. S. P. est normale. *Les reins des chiens ne présentent pas d'altération vasculaire ou tubulaire* ; il y a simplement une hypertrophie manifeste de la tension musculaire des artères afflluentes glomérulaires et des appareils neuro-myo-artériels juxta-glomérulaires décrits par Goormaghtigh après énervation du sinus carotidien et de l'aorte. On peut, en agissant très lentement, provoquer une oblitération vasculaire grâce au développement des voies collatérales rénales.

Goldblatt, Elaut (1), puis René Israël (2) font remarquer que cette hypertension artérielle, qui est bien d'origine rénale, ne s'accompagne en effet souvent d'aucun des signes servant à déceler l'insuffisance de fonctionnement de l'organe ; c'est pour eux la preuve qu'une hypertension d'apparence solitaire peut être d'origine rénale.

Par contre, R. Israël a toujours observé chez ses animaux, à la longue, d'importantes altérations rénales, mais elles restent latentes pendant longtemps.

Il constate d'une part l'existence de lésions rénales conjonctives très nettes et l'hypertension et il conclut que l'ischémie rénale agit indirectement en provoquant une véritable néphrite chronique.

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 1936, pp. 126-127.
(2) René ISRAËL, *Th. Paris*, 1938.

OBLITÉRATION PARTIELLE ET LIGATURE DE LA VEINE RÉNALE

Les effets de l'oblitération de la veine rénale sont assez différents de ceux causés par celle de l'artère.

Alessandri admet que cette ligature n'est pas incompatible avec la vie et qu'on peut obtenir une *restitutio ad integrum* complète. Chez le chien, après 88 jours de ligature unilatérale, il aurait pratiqué une néphrectomie du rein sain et l'animal aurait survécu. Pour lui, 3 mois après la ligature, le rein aurait recouvré ses fonctions.

Chez le chat, il n'aurait pas obtenu ce résultat. Grani admet que la *restitutio ad integrum* est possible. Jungano, au contraire, considère celle-ci comme douteuse ; en dehors des accidents immédiats, on constate parfois des accidents tardifs de mort brusque survenant sans raison apparente.

Un pincement temporaire de la veine est souvent préjudiciable ; on a constaté, en effet, que l'oblitération momentanée de la veine au cours d'une transplantation suffisait pour déterminer dans le rein des lésions nettes.

Crispino et Laudet, à la suite de thrombose de la veine rénale, ont vu se produire une circulation de compensation. Le fait est inconstant et n'a pas été retrouvé par Hutinel.

Frouin et Chirié, à la suite de la ligature temporaire (10 minutes) de la veine rénale constataient parfois, 30 minutes à 1 h. 1/2 après la levée de la ligature, des crises épileptiques se terminant par la mort dans les 40 heures. Frouin, A. Mayer, Rathery (1), Carrel, n'ont pu reproduire ces phénomènes.

Pedersen, Bell et Pedersen, notent après compression partielle bilatérale de l'hypertension. Braun et Menendez ont pu obtenir par striction incomplète de la veine rénale de l'hypertension en cas de reins non énervés.

Pour René Israël, elle serait inconstante.

On a constaté des lésions hépatiques et l'incoagulabilité du sang (Chirié et A. Mayer).

Nous conclurons que l'oblitération de la veine rénale est dans son ensemble moins grave que celle de l'artère. Il peut exister des cas où une circulation collatérale se reforme. Cependant Jungano estime que

(1) *Soc. Biol.*, 1913.

lorsqu'il existe une blessure de la veine rénale, il vaut mieux pratiquer la néphrectomie.

Alessandri est d'avis opposé. Cioffi, Pieri, Fiori admettent qu'après la ligature de la veine rénale, on pourrait voir des accidents relevant de la sécrétion de néphrotoxines. Nous étudierons successivement :

1° Les troubles de la sécrétion rénale ;

2° Les lésions du rein dont la veine est ligaturée ;

3° Les lésions du rein opposé à la ligature.

A. — *MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION URINAIRE*

Lorsqu'on met obstacle à la circulation veineuse, la pression dans les capillaires glomérulaires s'élève ; il y a augmentation de pression sans augmentation dans la masse du liquide traversant le rein.

Goll (1), Paneth (2), de Souza (3) constatent qu'à la suite de l'obstruction de la veine rénale, la sécrétion diminue, l'urine renferme de l'albumine et du sang, l'excrétion de l'iodure est prolongée. Rowntree, Fitz et Geraghty (4) maintenant pendant plusieurs semaines une obstruction veineuse partielle, notent une légère augmentation de la sécrétion ; la sécrétion de la phtaléine est la dernière touchée et indiquerait une altération profonde du fonctionnement rénal ; la congestion passive du rein amène des troubles dans l'apport d'O ; la capsule devient perméable à l'O. De plus, le filtrat étant diminué, les corps à seuil tendent à diminuer, car ils sont mieux réabsorbés ; par contre, les corps sans seuil s'élèvent.

Lecorché et Talamon, Lépine, chez l'homme ont constaté, après oblitération partielle de la veine, de l'albuminurie.

Sur des reins en perfusion, Ludwig, Sollmann, contrairement à Kobbert, notent que la compression veineuse amène toujours une diminution de l'excrétion d'urine par l'uretère.

Ludwig explique cet arrêt de la sécrétion par la dilatation des capillaires et secondairement par le rétrécissement mécanique du volume des tubes collecteurs.

Sollmann ajoute à ce facteur une distension mécanique des glomérules qui remplissent toute la capsule de Bowmann et réduisent ainsi la surface filtrante.

Paneth fit cette constatation intéressante que si la compression veineuse est de courte durée, la sécrétion urinaire diminue, mais l'injection intraveineuse de nitrate de soude à ce moment détermine cependant

(1) *Zeitsch. f. rat. med.*, 1854.
(2) *Journ. of physiol.*, 1905.
(3) *Pflüger's archiv f. d. ges. physiol.*, 1886.
(4) *Arch. of int. med.*, 1913.

une diurèse marquée (même si la pression artérielle est maintenue inchangée par l'injection simultanée de chloral). Paneth en tire cette conclusion que la diurèse saline n'est pas entravée par la congestion passive par obstruction veineuse.

Heidenhain, par obstruction partielle de la veine rénale, n'augmente pas l'excrétion urinaire ; il en concluait que cette obstruction partielle augmentant la pression capillaire glomérulaire, la pression n'était pas le facteur primaire de la fonction glomérulaire ; il rejetait l'hypothèse d'une filtration glomérulaire pour admettre une sécrétion. Richards, en provoquant une obstruction partielle de la veine sans arrêter la circulation rénale, obtient non pas une augmentation, mais une diminution de la diurèse.

B. — *LÉSIONS DU REIN DONT LA VEINE EST LIGATURÉE*

Frerichs, Robinson, Meyer, Munk, Erythropoulos ont sacrifié leurs animaux le quatrième jour. Singer le septième jour. Buchwald et Litten, en opérant sur le lapin et le chien, ont fait vivre leurs animaux 8 semaines.

Alessandri, Giani et Jungano ont fait des études d'ensemble concernant les lésions constatées.

Lésions macroscopiques. — Il se produit tout d'abord une augmentation de volume considérable de l'organe qui devient dur et rouge, cette augmentation est souvent au maximum le deuxième et le troisième jour, parfois le volume de l'organe croît jusqu'au sixième jour. Puis il diminue, une circulation complémentaire se forme, qui le plus souvent serait insuffisante ; cette absence de circulation proviendrait en grande partie pour Jungano du fait qu'il se produit ordinairement une thrombose de l'artère rénale et qu'il n'y a plus de *vis a tergo*.

Chez le lapin, 4 mois après la ligature, on constate une calcification de l'épithélium des tubes contournés, Jungano signale même, près de la zone papillaire, une petite zone de tissu ostéoïde.

Lésions histologiques. — 1° *Lésions épithéliales.* — Les lésions prédominent au niveau de l'épithélium des tubes contournés, on constate une nécrose de l'épithélium avec cylindres hématiques. Les tubes collecteurs sont remplis de cylindres. On a trouvé parfois dans les lésions anciennes de la dégénérescence graisseuse et des dépôts calcaires. Ces modifications sont nettement insulaires ; il existe quelques îlots de tubes à peine altérés, même dans les cas anciens ; beaucoup de tubes contournés ont, par contre, leur épithélium transformé (épithélium aplati).

Les tubes droits sont beaucoup moins lésés ; un grand nombre pré-

sentent cependant un détachement en masse de leur revêtement épithélial.

Quant aux glomérules, ils résistent beaucoup plus longtemps.

2° *Lésions conjonctives.* — On constate au début des œdèmes, des hémorragies : infarctus hémorragique.

On note à la longue une néoformation nette de tissu conjonctif.

Dans les obstructions temporaires (48 minutes à 6 jours), Frouin, A. Mayer et Rathery constatent au niveau du rein des lésions insulaires de cytolyse tubulaire, ordinairement réparables en 8 à 15 jours ; de même, il existerait des lésions très nettes de cytolyse hépatique ordinairement réparables.

C. — *LÉSIONS DU REIN OPPOSÉ A LA LIGATURE*

Enderlin en 1898, Ignatowsky en 1906, Tadder en 1908, notent des lésions dans le rein opposé ; pour Isobé ces lésions sont passagères et disparaissent au quatrième mois. Morel, Papin et Verliac décrivent également de la congestion ou de la cytolyse protoplasmique légère. Walthard retrouve des altérations du rein du côté opposé.

LIGATURE DE L'ARTÈRE ET DE LA VEINE RÉNALE

La ligature simultanée de l'artère et de la veine rénale a été étudiée par Blessig en 1859. Talma et Nerva, Litten, Kuster, Aievoli, Bobroff, Jatta, Grani, Morel, Papin et Verliac ont publié des travaux à ce sujet. Nous citerons surtout ceux d'Alessandri et Jungano.

Au bout de 24 heures, on constate une nécrose complète de l'épithélium, particulièrement de celui des tubes contournés qui sont les premiers atteints, puis vient l'anse de Henle, le glomérule et enfin le plus tardivement les tubes droits et collecteurs.

Dès le sixième jour on note un processus inflammatoire partant des vaisseaux de l'écorce et des espaces intertubulaires. Alessandri insiste sur l'importance de cette néoformation conjonctive qui englobe le tissu rénal détruit et limite ainsi les phénomènes de résorption.

Au 32e jour on constate un processus de néoformation conjonctive très avancé.

Sacerdotti et Frattini, Bart et Valan ont noté un processus de néoformation osseuse au niveau de l'épithélium de la papille 3 mois après la ligature. Ces formations osseuses ont été retrouvées par Donati et Martini, Poscharisky, Lick, Maximow. Maccabrini les signale au bout de 30 jours. Ce processus serait indépendant des dépôts calcaires si fréquents, se formant dans les tubes contournés altérés. Jungano signale ces derniers dès le quatorzième jour.

Jachontower note la présence dans le bassinet de tissu osseux, myéloïde et spongieux ; l'injection de bleu trypan inhiberait le développement du *tissu osseux* et du tissu myéloïde.

TRANSPLANTATION DES REINS

Ullmann (1), en 1902, rapporte le premier cas de transplantation du rein au niveau du cou ; il constata que la sécrétion urinaire se produisait. La survie fut de 5 jours ; il transplanta un rein de chien à un autre chien et un rein de chien à une chèvre. L'auteur ne donne aucun examen de l'urine sécrétée et ne note pas les résultats éloignés.

En 1905, Floresco (2) tente plusieurs essais de transplantation ; la survie fut de 12 jours.

Lubarsch et Alessandri incluent sans résultat des morceaux de rein dans la rate et les ganglions.

Stich, en 1907, transplanta le rein sur les vaisseaux iliaques avec implantation de l'uretère dans la vessie ; Zaayer, en 1908, fit la même opération et obtint comme l'auteur précédent un succès.

Carrel (3), dans une série de travaux seul ou avec Guthrie, réussit à transplanter un rein conservé 30 minutes dans la solution de Locke ; il enleva l'autre rein 13 jours après ; 13 mois après, l'animal mit bas. Le rein transplanté était histologiquement normal. En 1908, il enleva d'un bloc les deux reins d'un chat avec un segment de l'aorte et de la veine cave, les deux uretères et le segment vésical d'abouchement des uretères, il réimplanta le tout à un autre chat.

Sur quatorze opérés, il y eut neuf survies d'un mois. En 1908, après néphrectomie double chez un chien, il regreffa un rein à ce chien ; il obtint une survie d'un an.

Lobenhoffer greffa le rein sur les vaisseaux spléniques et enleva l'autre rein. Il obtint cinq succès.

Jaboulay tenta deux fois chez l'homme au pli du coude la greffe d'un rein de chèvre, puis d'un rein de mouton ; il eut deux échecs.

Borst et Enderlin transplantèrent à un chien un de ses propres reins sur les vaisseaux spléniques avec implantation vésicale de l'uretère ; ils obtinrent 100 jours de survie ; ils échouèrent en tentant de transplanter le rein chez des animaux de même espèce.

Govaerts utilise dans l'étude du salvrgan le procédé du rein au cou.

L. Brull dans sa technique de perfusion met également le rein au cou.

Unger, en 1910, greffa au singe les reins d'un enfant mort né et à l'homme les reins d'un singe ; la survie fut de 18 à 30 heures.

(1) *Wiener Klin. Woch.*, 1902 ; *C. R. Soc. méd.*, Vienne, 1902.

(2) *J. Phys. et Path. gén.*, 1901.

(3) *Soc. biol.*, 1905-1906 ; *The Journ. of exp. med.*, 1908 ; *Arch. f. Klin. chir.*, 1909.

Villard et Tavernier (1) transplantèrent directement le rein, en n'utilisant pas la technique de Carrel qui préparait auparavant le rein avec du sérum artificiel ; ils mirent une simple pince sur les vaisseaux rénaux avant la résection ; l'interruption circulatoire doit être la plus courte possible ; ils ont pu cependant la porter à 1 h. 30 ; ils obtinrent les résultats suivants :

a) *Transplantation à un animal d'un de ses propres reins*, l'uretère étant abouché à la peau.

L'interruption de la circulation dure 1 h. 1/2.

Le rétablissement de la circulation est parfait, mais l'urine renferme de l'albumine. Après 56 jours, l'urine ne renferme plus d'albumine mais reste pauvre en urée.

b) *Transplantation à un animal du rein d'un animal de même espèce.*

Ils greffent le rein sur les vaisseaux iliaques, et abouchent l'uretère dans la vessie. L'intervention dans deux cas dure 1 h. 10 et 45 minutes ; un des animaux survécut 13 jours, le deuxième mourut.

c) *Transplantation à un animal d'un rein d'espèce différente.*

Ils greffent le rein de chat au niveau des vaisseaux fémoraux d'un chien ; les reins sont enlevés en bloc avec un segment de la veine cave et le bas-fond vésical ; ce dernier est suturé à la peau. L'interruption de la circulation dure 1 h. 30.

Dans leurs trois cas, ils n'obtinrent aucune sécrétion. Après 20 jours, on constate des lésions histologiques très intenses ; quelques îlots de tubes sont seuls reconnaissables.

Abramovici opère ses chiens très rapidement ; le rein ne reste exclu de la circulation que pendant 15 minutes. Ses résultats peuvent être ainsi résumés :

Homotransplantation, de chien à chien.

Unilatérale : une survie de 60 jours, une autre de 56, une autre de 41 ; la fonction sécrétoire se rétablit au bout de quelques heures.

Bilatérale : a) sur cinq animaux opérés en deux temps avec un assez long espace de temps intercalaire (4 mois), il obtint deux survies de 41 et de 58 jours ; *b*) en opérant avec les deux reins prélevés à la fois en bloc il obtint une survie de 71 jours.

Hétérotransplantation. — Le rein provenant d'une autre espèce (chat à chien). Il opéra les deux reins à la fois, il obtint deux survies de 29 et de 58 jours avec une sécrétion urinaire d'aspect normal.

Homotransplantation avec conservation du rein « in vitro ».

Il conserve le rein enlevé un temps variable avant d'opérer.

a) Si le temps écoulé ne dépasse pas 12 heures, on peut réussir la greffe (survie de 14 jours) ;

b) Si le temps écoulé dépasse 12 heures, la greffe ne réussit pas.

(1) *Presse méd.*, 1910.

Abramovici conclut que l'homotransplantation doit réussir, que l'hétérotransplantation n'est pas impossible.

Malheureusement, l'étude qu'Abramovici donne des altérations rénales est très succincte, et il ne fournit aucune indication détaillée concernant l'analyse de l'urine sécrétée.

Dederer rapporte un cas d'autotransplantation d'un rein dans le cou d'un chien ; 2 semaines après il enlève l'autre rein ; le chien vécut 4 mois et mourut d'hydronéphrose ; l'urine sécrétée était claire, alcaline, renfermait un peu d'albumine et quelques hématies, la quantité de phosphates était triplée.

Conclusion. — *La transplantation du rein se heurte aux difficultés expérimentales suivantes :*

a) L'abouchement de l'uretère ne doit pas être fait à la peau, on voit dans ce cas survenir de l'hydronéphrose (hypertrophie de l'uretère) et surtout de l'infection vésicale. Ainsi la transplantation au cou doit être rejetée ;

b) La transplantation ne peut se faire à l'iliaque externe à cause de ses dimensions ; les *meilleures transplantations sont celles sur les vaisseaux spléniques et les vaisseaux rénaux ;*

c) La transplantation en masse est excellente, mais elle est très mutilante et provoque un gros shock ;

d) Il n'y aurait qu'inconvénient à perfuser le rein avec une solution de sérum physiologique comme le fait Carrel avant de le greffer ; ce lavage du rein, Carnot et Rathery l'ont noté lors de leurs expériences de perfusion, lèse profondément l'organe. Guthrie, en perfusant le rein d'animaux vivants avec une solution de Locke ou de Ringer, note la mort des animaux en quelques jours, ou quelques mois, avec des phénomènes d'urémie ; la seule interruption temporaire de la circulation ne produit pas le même effet. Billard et Tavernier insistent justement sur ce fait.

Les résultats obtenus peuvent être classés de la façon suivante :

Autotransplantation. — L'autotransplantation a donné plusieurs succès. Borst et Enderlen ont obtenu une survie de 100 jours. Carrel put obtenir une survie très prolongée : 13 mois après l'ablation de l'autre rein ; Dederer eut une survie de 4 mois après ablation de l'autre rein ; Lobenhoffer, qui a obtenu également des succès, fait remarquer que le rein transplanté a des fonctions normales (lactose, phlorizine). Il conclut que le rein possède en lui-même un système nerveux autonome.

Homotransplantation. — Celle-ci est possible ; la sécrétion urinaire est à peu près normale ; rarement la survie dépasse 2 à 3 semaines. Unger et Carrel obtinrent des résultats favorables, mais ils notent la mort tardive par calcification des artères. Villard et Tavernier font remarquer que cette calcification est peut-être due à la perfusion du rein par le sérum physiologique (Carrel) ; avant le greffage, cette perfusion lèse certainement le rein.

Hétérotransplantation. — Carrel, Jaboulay, Unger, Villard et Tavernier n'ont eu que des échecs : ils opéraient du lapin au chat, du cochon au chien, du cochon et du chien à l'homme, du chien à la chèvre, de la chèvre au chien ; Ullmann aurait eu un succès en greffant à la chèvre un rein de chien ; mais l'urine ne s'écoulait que goutte à goutte et aucune analyse de cette sécrétion n'a été effectuée. Abramovici aurait obtenu du chat au chien deux survies de 29 et 58 jours avec sécrétion rénale en apparence normale.

L'étude du fonctionnement du rein transplanté a été faite par quelques auteurs, mais il serait important de reprendre cette étude avec les moyens d'investigation récents que nous avons actuellement touchant l'étude des fonctions rénales.

L. Brull a fait à ce sujet une série de recherches intéressantes (Voir Perfusion rénale). Au moyen d'un dispositif ingénieux il est de plus arrivé (1) à anastomoser simultanément la circulation rénale du rein avec la circulation carotido-jugulaire des donneurs ; en sorte qu'il peut alternativement, par le déplacement de deux pinces, faire passer dans le rein le sang de l'un ou de l'autre donneur.

Il admet que le rein s'accommode très bien de ce changement de sang qui se traduit par la sécrétion d'une urine de composition différente, notamment en ce qui concerne l'urochrome. Le débit des chlorures, assez indépendant de la chlorémie, tombe fréquemment (influence de la narcose) et le débit de l'urée varie en fonction du donneur et de la diurèse.

Cette méthode de double anastomose permet de comparer l'action sur un même rein normal ou néphrétique de sangs normaux ou appartenant à un sujet néphrétique. Il y a là une nouvelle méthode d'investigation fort curieuse que Brull et ses élèves ont notamment utilisée pour étudier la physiologie pathologique de la néphrite uranique (Voir Néphrite uranique).

Van Slyke, Rhoads, Hiller et Alving utilisent la transplantation du rein sous la peau pour mesurer le travail du rein. Bock et Bornstein anastomosent un rein à l'artère fémorale pour comparer l'effet du rein sain à un rein énervé ; ils constatent que l'organe isolé de ses nerfs fournit deux fois plus d'urine mais concentre identiquement le NaCl. Ils en concluent que le tonus nerveux freine l'élimination aqueuse et que l'élément prépondérant de la sécrétion est un facteur humoral.

Houssay et Fasciolo, avec la technique du rein au cou, étudient le rôle du rein dans la production de l'hypertension.

L. Binet et Rathery, dans des expériences inédites, ont greffé au cou d'un chien normal des reins d'autres chiens normaux ou de chiens atteints de néphrite et ils ont étudié l'action sur le rein du chien perfuseur de ce rein ainsi altéré (Voir Néphrite uranique).

(1) *Soc. belge Biologie*, 25 avril 1931, t. CVII, p. 248.

DÉCAPSULATION RÉNALE

L'opération de la décapsulation qui a été proposée (Edebohls) chez l'homme au cours de quelques néphrites aiguës ou chroniques, dans certaines anuries, a été étudiée expérimentalement.

Giffard, Lanz, Lapeyre, aboutissent aux conclusions suivantes :

a) La décapsulation détermine immédiatement une augmentation de volume du rein, celui-ci fait hernie aussitôt l'incision capsulaire ; cette hypertrophie dure 1 mois, puis diminue, et le rein reprend ses dimensions premières au bout de 6 mois. Cette augmentation de volume serait due à un plus grand afflux sanguin ;

b) Les fonctions rénales ne sont pas entravées ; l'élimination des substances normalement condensées dans l'urine, des colorants, se fait de façon normale ; la polyurie secondaire aux injections hypertoniques de glucose, d'urée, de NaCl se produit comme normalement ;

c) On ne constate pas de lésions graves du rein ; tout au plus un peu de congestion intertubulaire. Seul Agazzi signale des lésions importantes corticales et médullaires, ne se réparant qu'au bout de 60 jours ;

d) On voit se former une capsule plus épaisse que l'ancienne (Lanz, Stern) dès la *première semaine* ; elle serait plus vasculaire et proviendrait du tissu conjonctif intertubulaire, et un peu du tissu conjonctif rétropéritonéal. Au bout de 6 mois la capsule a repris son aspect normal.

Edebohls note que la nouvelle capsule peut avoir repris l'aspect semblable à l'ancienne au bout de 3 mois.

HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET RÉGÉNÉRATION RÉNALE

La quantité de parenchyme rénal existant dans un organisme paraît assez fixe ; l'homme sain de 70 kilogrammes a un poids de parenchyme rénal de 280 grammes pour Ambard.

Le chien, pour le même auteur, aurait proportionnellement à son poids un peu plus de parenchyme rénal : soit 5 grammes par kilogramme.

Le *poids de parenchyme rénal devenant déficient, le parenchyme restant peut-il se régénérer et s'hypertrophier?*

De même, sous des influences diverses, le rein peut-il s'hypertrophier de façon à avoir une sécrétion d'une *activité supérieure à la normale* : d'autre part, un rein altéré peut-il *se régénérer?*

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'existence de cette hypertrophie compensatrice. Beaucoup l'admettent sans en fournir aucune preuve. Certains la nient comme Cathelin : « l'hypertrophie dite compensatrice du rein n'a jamais existé », rejetant comme insuffisantes les données histologiques, physiologiques et cliniques.

On peut étudier l'hypertrophie compensatrice et la régénération de deux façons :

1° En s'attachant aux modifications fonctionnelles, c'est-à-dire à la *sécrétion rénale* ;

2° En recherchant les transformations que peut subir *morphologiquement* le parenchyme rénal.

Tous les auteurs semblent à peu près d'accord sur ce fait que les animaux sains font des hypertrophies *rapides et complètes*, que les sujets atteints de néphrite réagissent *très lentement et incomplètement*.

F. Hinman distingue l'hypertrophie rénale et l'hyperplasie rénale. L'hyperplasie se produit jusqu'à la cinquième ou la sixième année ; les types congénitaux de compensation rénale (rein unique infantile) sont des exemples d'hyperplasie rénale. Dans les types cliniques acquis l'hypertrophie peut être diffuse ou circonscrite.

Il serait possible d'exagérer la rapidité de rénovation du rein. Sacerdotti, en 1896, note que dans l'inanition aiguë on n'obtient pas d'hypertrophie compensatrice après les néphrectomies. Si, au contraire, on augmente le travail du rein, on provoque de l'hyperplasie. Il injectait à un chien, même sans néphrectomie préalable, du sang de chiens privés des deux reins ; il doublait ainsi théoriquement le travail du rein et il obtenait des modifications hyperplasiques nettes de l'organe.

Ambard a insisté sur l'augmentation du travail dévolu au rein par une alimentation surazotée (1).

Carnot et Lelièvre exagèrent les phénomènes d'hyperplasie en injectant à des animaux des substances *néphropoiétiques* (sérums ou extraits rénaux provenant d'animaux en régénération rénale après néphrectomie, injection ou ingestion de rein fœtal) (2).

Nous étudierons ces processus d'hypertrophie compensatrice et de régénération rénale dans les conditions suivantes :

1° *Modifications fonctionnelles et état morphologique du rein opposé en cas de néphrectomie ou de résection partielle de l'autre rein ;*

2° *Modifications fonctionnelles et état morphologique après résection partielle ou blessure du rein ;*

3° *Hypertrophie compensatrice et régénération rénale dans la néphrite.*

I. — MODIFICATIONS FONCTIONNELLES ET ÉTAT MORPHOLOGIQUE DU REIN OPPOSÉ EN CAS DE NÉPHRECTOMIE UNILATÉRALE OU DE RÉSECTION PARTIELLE DE L'AUTRE REIN.

ÉTUDE DES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

Technique. — On peut opérer de deux façons :

1° *En enlevant un rein.* Zambeccarius et Blancard, en 1680, paraissent avoir été les premiers à pratiquer expérimentalement la néphrectomie chez des animaux et à montrer que ceux-ci pouvaient y survivre.

Il semble qu'on soit d'accord sur ce fait que la néphrectomie unilatérale faite aseptiquement ne provoque *aucun trouble fonctionnel*, aucune *lésion* de l'autre rein. Ferron, chez le lapin, constate les premiers jours des traces d'albumine chez 4 lapins sur 25 et une diminution des urines, de l'urée et du NaCl. Les jours suivants les urines augmentent de volume, l'urée, le NaCl se relèvent. Bayle signale après la néphrectomie une baisse temporaire du volume de l'urine pendant 2 à 3 jours ; il s'agirait là de phénomènes d'adaptation fonctionnelle. Après cette courte période d'oligurie, le volume d'urine augmente soit brusquement, soit progressivement. Entre le quatrième et le quatorzième jour le volume revient à la normale, c'est-à-dire au chiffre existant avant la néphrectomie. Après la néphrectomie la concentration maxima ne change pas (Ambard) (après une période d'adaptation de 2 à 3 jours).

Frank Hinman admet qu'il faut 5 à 6 jours pour que l'adaptation se fasse ; pendant cette période il se produit de l'insuffisance rénale.

Spadafina, Soskin et Saphir estiment que si après une néphrectomie

(1) Winters, Smith, Mendel ont signalé l'augmentation de volume du rein (55 0/0) par carence minérale.

(2) Carnot, *S. Biol.*, juillet 1913.

unilatérale, on entoure l'autre rein avec une substance inextensible, la mort se produit ; le même fait ne survient pas si le rein est entouré par du tulle extensible ; il y a hypertrophie du rein opposé à la néphrectomie et cette hypertrophie se produit sur tous les constituants du rein.

L'extirpation du plexus cœliaque n'empêche pas l'hypertrophie compensatrice de se produire.

Carneron et Kellenvay signalent l'hypertrophie compensatrice de l'autre rein en cas de néphrectomie unilatérale.

2° *En pratiquant des résections du parenchyme rénal.* On enlève ainsi un tiers ou un quart du rein sans que l'animal meurt. On peut encore pratiquer, comme l'ont fait Ambard et Papin, la ligature d'une branche de l'artère rénale ; ces auteurs admettent qu'il y a identité absolue entre les deux interventions ; nous pensons qu'il n'y a pas analogie complète, car, contrairement aux auteurs précédents, nous estimons que le rein ainsi altéré agit sur son congénère du côté opposé.

Résultats expérimentaux. — A. Weill, chez un animal reconnu sain, de par sa concentration maxima 106 o/oo, de sa constante uréo-sécrétoire 0,0336, pratique la néphrectomie unilatérale ; le rein enlevé pesait 47 grammes.

Il pratique la constante à des intervalles de 10 à 15 jours.

5 jours après.	0,048
20 »	0,0398
35 »	0,037
45 »	0,0358
60 »	0,0351

La constante de 5 jours après correspond à celle qu'on pouvait prévoir théoriquement pour un rein, en admettant que les deux reins fussent fonctionnellement égaux.

La constante de 0,351 aboutit à un poids théorique du rein restant de 85 grammes ; or, à l'autopsie le rein pesait 86 gr. 13.

On peut donc dire que dans ce cas la constante uréo-sécrétoire manifestait une augmentation de fonctionnement qui allait de pair avec son augmentation de volume.

Ambard relate deux expériences chez le chien. Il fait remarquer qu'il faut se mettre en garde, dans l'appréciation des résultats, sur une série de causes d'erreur.

a) *D'abord le régime.* — Le régime doit rester *fixe* pendant toute la durée de l'expérience ; un régime riche en azote augmente de 42 à 204 o/o l'activité sécrétoire : de plus, le sujet en expérience doit être mis à ce régime fixe un temps assez long avant le début de l'expérience.

b) *La recherche exacte de la constante.* — Elle est très délicate chez le chien. Ambard conseille de sonder le chien et de s'assurer par des injections intravésicales d'eau qu'il ne reste plus d'urée dans la vessie ;

il recommande de ne pas faire d'injection intraveineuse d'urée ou d'eau qui sont offensantes pour le rein. Il aurait ainsi obtenu des constantes très fixes chez le chien.

1er chien : 2 constantes prises à 3 jours d'intervalle . . . 0,038-0,037
2e chien : » 13 » . . . 0,031-0,031

Nous nous sommes nous-même maintes fois heurté à la difficulté d'avoir chez le chien des constantes exactes. Même en prenant les précautions indiquées par Ambard, nous y sommes rarement parvenu.

C. Ambard *recalcule la constante pour un poids uniforme de 70 kilogrammes.*

Chez un premier chien au bout de 4 mois, Ambard note une hypertrophie pondérale de 0 et une hyperactivité fonctionnelle de 39 o/o.

Chez un deuxième chien au bout de 7 mois il observe une hypertrophie pondérale de 19 o/o et une hyperactivité fonctionnelle de 84 o/o.

Ambard conclut que l'hyperactivité fonctionnelle précède l'hypertrophie : ce fait a une importance capitale ; il n'y a donc pas toujours parallélisme absolu entre le poids du rein et son fonctionnement. *L'hypertrophie compensatrice est en général inférieure à l'hyperfonctionnement, qui la précède le plus souvent.*

« L'hyperfonctionnement rénal serait la réponse fondamentale à l'excès du travail et l'hypertrophie pondérale une réponse facultative conditionnée peut-être par la jeunesse des tissus ou certaines possibilités d'ordre anatomo-pathologique encore peu connues (1). »

La *constante uréo-sécrétoire indiquerait bien plus l'état fonctionnel que l'état pondéral et histologique.* Une constante normale chez l'homme de 0,07 avec deux reins, doit être de 0,10 après l'ablation d'un des deux reins, si ces deux reins étaient normaux. Or on constate que la constante relative à la néphrectomie s'élève pour peu à peu s'abaisser à mesure que le rein opposé hyperfonctionnera.

Loiacono étudiant le travail fourni par le rein avant et après néphrectomie, note qu'il y avait bien un hyperfonctionnement de l'organe.

F. Hinman fait intervenir dans les phénomènes de régénération, d'une part la *capacité de réserve*, d'autre part la *stimulation*. La stimulation rénale n'est pas un simple phénomène circulatoire ; on peut se demander s'il n'existerait pas dans le sang des produits qui interviendraient sur cette stimulation ; l'injection à des chiens normaux du sang urémique d'animaux néphrectomisés provoque une hypertrophie bilatérale analogue à la croissance compensatrice, la néphrectomie bilatérale chez l'un des jumeaux siamois provoque l'hypertrophie des deux reins de l'autre jumeau.

Résultats cliniques. — Legueu et Ambard, chez trois hommes opérés de néphrectomie pour tuberculose rénale, constatent que le rein res-

(1) *Presse méd.*, 15 décembre 1926.

tant finit par acquérir une activité fonctionnelle égale à celle des deux reins.

Dans le diabète, Ballavoine et Oufray, Ambard et André Weill, Rathery et Gruat trouvent souvent des constantes allant jusqu'à 0,055.

On peut admettre avec Ambard que le fait s'explique par une hypertrophie de l'organe. Si chez l'homme normal une constante de 0,07 correspond à une masse rénale de 280 grammes, une constante de 0,055 équivaudrait à une masse rénale de 460 grammes ; or ces chiffres se retrouvent dans les reins des diabétiques.

ÉTUDE DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES

Les modifications sont de deux sortes :

a) Augmentation pondérale ;

b) Modifications histologiques.

Augmentation de poids. — Combaire, au début du XIXe siècle, constate qu'après l'extirpation d'un rein, le rein restant augmente d'un tiers du volume initial. Cette hypertrophie a été notée par presque tous les expérimentateurs. Tuffier et Toupet, en 1889, concluent que l'hypertrophie débute immédiatement après la néphrectomie ; elle progresse, en général, de 1 gramme par jour pour un rein pesant de 30 à 40 grammes. Cette hypertrophie pour se produire a besoin d'un tissu normal ; elle ne peut s'effectuer qu'incomplètement dans les néphrites.

Bayle à côté de la mesure pondérale a utilisé la mesure en volume : le rein était plongé dans une éprouvette remplie de sérum physiologique ; dans l'ensemble, sauf quelques variations tenant probablement à l'imprécision de la technique, les résultats sont équivalents. On peut encore utiliser le décalque du rein pour se rendre compte de ses variations de volume, mais là encore interviennent bien des causes d'erreur.

Ambard a constaté, comme nous l'avons vu, cette hypertrophie du rein restant après néphrectomie, il semble qu'elle soit plus tardive que l'hyperactivité fonctionnelle.

L'hypertrophie débuterait rapidement, mais elle serait assez longue à acquérir son plein développement, qui pour Bayle aurait lieu entre le 45e et parfois le 50e jour. Peut-on obtenir une récupération totale du parenchyme rénal enlevé, c'est-à-dire un doublement de poids ? Tuffier, Ambard, Papin, A. Weill l'admettent.

A la suite des travaux de Maugeais, Ferron, Bayle (1), on peut admettre que l'hypertrophie atteint rarement 100 o/o : Maugeais donne le chiffre de 75 o/o, Carnot 60 à 88 o/o. Bayle constate entre le 50e et le 240e jour une hypertrophie des 2/3 du poids entier.

(1) *Thèse Paris*, 1926.

Carnot dénomme indice de régénération le rapport entre l'accroissement du rein conservé (différence de poids entre le rein régénéré et le rein enlevé) et le poids primitif de l'organe.

Il existe d'assez grandes différences individuelles (Carnot), ainsi qu'en fait foi le tableau suivant d'Haberer.

Poids rein enlevé	*Poids rein restant*	*Intervalle écoulé depuis la néphrectomie*
25	25	24 jours.
9	29	10 »
71	109	6 »
12	22	16 »
35	50	17 »

Cette augmentation de poids est loin d'être constante. Dans des expériences inédites faites sur le rat blanc, Carnot et Rathery n'ont constaté, même après plusieurs mois, aucune augmentation nette du poids chez certains animaux, tandis qu'on la retrouvait chez d'autres. On peut donc dire que l'hypertrophie compensatrice est *fréquente*, mais qu'elle n'est pas *constante* et qu'elle varie beaucoup suivant les animaux. Nous ne pensons pas qu'on puisse expliquer l'absence d'hypertrophie compensatrice chez nos rats par l'existence de néphrite antérieure, car ces reins furent examinés histologiquement et ils étaient normaux.

Il ne suffit pas de noter une augmentation de volume de l'organe pour parler d'hyperplasie vraie, un certain nombre de causes d'erreurs peuvent venir fausser l'interprétation du résultat.

a) L'augmentation de volume du rein est *considérable* les jours qui suivent la néphrectomie — elle rétrocède ensuite — pour donner lieu à une hypertrophie progressive et plus modérée.

Ce phénomène a été constaté par Carnot (1) d'une part, par Morel et Verliac (3) de l'autre. Il s'agirait là d'*une simple congestion de l'organe*.

En expérimentant sur des rats, Carnot et Rathery ont presque constamment retrouvé ce phénomène de l'augmentation de volume initial qui peut être considérable.

Jackson et Levine ont décrit une pseudo-hypertrophie immédiate congestive dans les néphrites.

b) Les deux reins ne possèdent pas toujours un poids égal. Bayle, chez le lapin, note souvent des différences allant jusqu'à 1 gramme. Ces différences, comme le fait remarquer l'auteur, sont notablement au-dessous des chiffres d'hypertrophie qu'il constate chez le lapin et dont quelques-uns sont de l'ordre de 3 grammes, 3 gr. 8, 5 gr. 16.

c) Bayle (2) fait remarquer que la partie réellement active du rein est *la substance corticale* et que juger de l'hyperfonctionnement du rein par l'observation de son poids total est une erreur.

(1) *Presse méd.*, 1899; Régénérat. d'organes. *Actualités médicales*, 1899; *Soc. biol.*, 24 mai 1913, 5 juillet 1913.
(2) *Soc. biol.*, 7 juin 1913.

Il a examiné comparativement l'étendue de la substance corticale et de la substance médullaire et montré que la corticale a doublé d'étendue tandis que la médullaire n'a pas paru varier.

Normalement :

$$\frac{\text{Poids de corticale}}{\text{Poids de substance totale}} = \frac{2}{3}.$$

Or, le rein en hypertrophie compensatrice complète augmente des 2/3 du poids initial ; on en peut donc conclure que la substance corticale a bien en réalité doublé alors que le rein n'a augmenté que des 2/3 de son poids. S'il augmente de plus des 2/3, la substance corticale dépasse dès lors de beaucoup le chiffre initial de la masse sécrétante des deux reins.

Carnot (1) a cherché à modifier l'évolution de cette régénération rénale par intervention d'une série d'agents thérapeutiques. Certaines substances ont une action empêchante (urine), d'autres une action favorisante (extraits de reins, extraits de fœtus, extraits hypophysaires) ; les rayons X à petites doses semblent avoir une action restrictive énergique.

Avec Mlle M. Carnot, Carnot (2) a étudié l'influence des tréphones après néphrectomie unilatérale au cours de la gestation. Tandis que chez les animaux témoins l'augmentation en un mois est du tiers ou du quart de son poids, chez les animaux traités par des extraits embryonnaires, l'augmentation atteint la moitié ou les trois quarts du poids initial. Cette hyperplasie régénératrice est également accrue au cours de la gestation sans injection de tréphones, par les cytopoïétones spontanément produites pendant la gestation au cours du développement embryonnaire.

Modifications histologiques. — L'augmentation de volume et de poids du rein correspond-elle à une augmentation réelle du tissu glandulaire ? S'agit-il d'une *simple hypertrophie des éléments*, ou bien doit-on parler de *néoformation glomérulaire et canaliculaire* ?

1° *S'agit-il d'une augmentation réelle du tissu glandulaire* ?

Valentin conclut à une augmentation de la masse sanguine et des composants de l'urine.

Rokitansky, Tizzoni et Pisenti font jouer un certain rôle à l'hyperplasie du tissu conjonctif intertubulaire.

Nous avons vu que Bayle montrait que c'était surtout la zone corticale qui était hypertrophiée.

Il semble donc bien que l'augmentation de volume corresponde à une augmentation des éléments glandulaires, abstraction faite de l'hypertrophie rapide, intense, précoce et transitoire survenant immé-

(1) *Soc. biol.*, 5 juillet 1913 ; *Arch. méd. exp.*, 1907.
(2) *Soc. biol.*, 23 juillet 1927.

diatement après les néphrectomies et paraissant relever de phénomènes congestifs.

2° Doit-on admettre l'existence *d'une néoformation de canalicules ou de glomérules*?

Rosenstein et Vogel (1871), Tillmans (1), Petrone, Ribbert, Golgi, Tizzoni et Pisenti (2), Tuffier et Toupet, Carnot et Lelièvre, Zanetti (3) admettent la formation de néocanalicules et de néoglomérules. Stoerk, Jores décrivent de véritables élongations latérales des canalicules. Maugeais note des figures de karyokynèse au niveau des tubes contournés.

Eckard distingue les cas : 1° d'absence congénitale d'un seul rein ; il y aurait alors des néoformations dans le rein restant ; et 2° des néphrectomies unilatérales de l'adulte : il n'y aurait qu'hypertrophie simple. Lorenz, Galeotti et Villa Santa admettent la possibilité de néoformations chez les sujets jeunes, tandis que chez les sujets adultes il ne s'agirait que d'hypertrophie simple. En dehors de ces cas, il semble peu probable de voir survenir de véritables néocanalicules et des néoglomérules.

3° *S'agit-il d'une hypertrophie simple des éléments glandulaires*?

Perl, Melchior, Torrès, Grawitz et Israel (4), Podwyssodski, de Paoli (5), Penzo Manehle, Albarran, Wolf, Fiori (6), Pizzoni, Debenedetti, Lubarsch sont de cet avis. Rokitanski, Berti (7) parlent d'un allongement des tubes urinifères.

Bayle a pratiqué la *mensuration* des glomérules et des tubes contournés ; il les a constamment trouvés hypertrophiés.

Le diamètre des *glomérules* a augmenté de moitié ; cette augmentation est progressive et se fait du 30e au 100e jour (103 à 153 μ). Cette mensuration est bien délicate ; Bayle note du reste que dans les hypertrophies anciennes les glomérules sont de dimensions inégales ; les gros glomérules se trouvent près des voûtes vasculaires accolés contre une veinule ; le même fait se retrouve chez les reins normaux, tandis qu'en cas d'hypertrophie récente, les glomérules sont tout petits et uniformes. Les gros glomérules se rencontrent par plages au niveau même des gros tubules.

La mensuration des glomérules se heurte également à d'autres difficultés provenant de ce fait que la section passe par des points différents de chaque élément et que chez le sujet normal les glomérules n'ont pas tous le même volume.

Les tubes contournés sont hypertrophiés, leur diamètre est toujours supérieur à des tubules du rein normal. Cette hypertrophie s'installe définitivement au 20e jour, où elle semble être complète. Bayle signale

(1) *Berlin. Klin. Woch.*, 1879.
(2) *Arch. intern. Biol.*, 1833.
(3) *Arch. per le Sc. med. Torino*, 1911.
(4) *Arch. f. path. anat. Berlin*, 1882.
(5) *Studio sperimentale Perugia*, 1891.
(6) *Il Policlinico*, 1901 ; *Soc. méd.-chir. de Modène*, 1904.
(7) *Policlinico, sez. chir.*, 1921.

des augmentations de diamètre de + 4,5 à + 6,7, donc hypertrophie d'environ 1/10 à 1/8 de diamètre du tube primitif ; les noyaux augmentent peu, mais d'une façon constante ; l'hypertrophie serait de l'ordre de 0 μ 3.

Peut-on, en dehors de cette hypertrophie, constater des modifications structurales ?

Glomérules. — Morpurgo signale chez le rat que l'épithélium qui tapisse la capsule de Bowmann est haut, presque prismatique. Il s'agirait là pour lui non d'une transformation de l'endothélium capsulaire mais d'une incorporation de l'épithélium canaliculaire provoquée par le développement du glomérule qui pénètre le tube contourné et s'en revêt.

Bayle, chez le lapin, n'a pas retrouvé ces modifications.

Tubes contournés. — Des figures de karyokinèse sont notées par beaucoup d'auteurs ; la présence de plusieurs noyaux n'a pas de signification nette, car on retrouve de pareilles figures dans des reins qui ne sont pas en hypertrophie compensatrice.

Basile (1) avait noté une descente de l'appareil de Golgi qui, au lieu de se trouver comme normalement au-dessus du noyau, se retrouverait sur les côtés du noyau puis au-dessous de lui. Bayle et Giroud n'ont pas retrouvé cette modification.

Peut-on décrire des modifications mitochondriales, retrouve-t-on les figures d'hypersécrétion avec abaissement de la hauteur des cellules, augmentation de la lumière, vacuoles ? Nous avons à maintes reprises cherché ces modifications sans pouvoir les déceler.

L'hypertrophie correspondrait donc à une *simple augmentation de volume (Bayle) des tubes contournés et des glomérules sans création de nouveaux tubes et de nouveaux glomérules*, peut-être pourrait-on admettre l'existence d'une augmentation à la fois du diamètre des tubes et de leur étendue.

Cette hypertrophie serait plus marquée au *niveau de certains tubes* : il s'agit là en réalité d'un fait que nous retrouvons constamment : l'indépendance relative de chaque tube urinifère.

F. Hinman admet que la croissance atteint à la fois les tubes contournés et les glomérules ; il faudrait en général de 20 à 30 jours pour que soit accomplie la plus grande partie de cette croissance : les glomérules augmentent de 20 o/o, les tubes contournés de 60 o/o et le reste du rein de moins de 10 o/o.

Hinman décrit des atrophies ou hypertrophies par *groupes structuraux*, un même tube pouvant, pour lui, recevoir le sang de vaisseaux provenant de plusieurs glomérules, « chaque élément fonctionnel est une colonne d'individus interdépendants et le travail complet de la formation de l'urine est accompli par le groupe et non par l'individu ».

(1) *Int. Monat. f. anat. u. phys.*, 1914.

MÉCANISME ET NATURE DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Cohnheim pensait qu'il s'agissait d'une irrigation sanguine plus abondante.

On tend à admettre que cette hypertrophie résulterait d'une exagération de fonction du rein subsistant. Celui-ci aurait un travail beaucoup plus considérable à fournir et il s'hypertrophierait. Sacerdoti montre que dans le jeûne où le travail des reins est moins grand, l'hypertrophie ne se produit pas. L'argument n'est pas sans réplique.

Par contre, nous avons vu que les reins des sujets urinant beaucoup, par suite de leur hyperglycémie (diabétiques) sont hypertrophiés et qu'un régime fortement azoté amène un hyperfonctionnement de l'organe. Bollinger constate chez les buveurs de bière munichois de très gros reins.

Cette hypertrophie du rein serait due à une hypertrophie de travail (Reinicke, Loaicono).

II. — RÉSECTIONS PARTIELLES ET BLESSURES DU REIN

Wolff enlève à des animaux un rein entier, puis le tiers ou la moitié de l'autre rein ; il note le processus de réparation.

Tilp (1), Berti étudient les processus de réparation du rein. Tilp admet l'existence de néoformations de canalicules et de cellules épithéliales avec mitoses. Mais ces néoformations sont morphologiquement et fonctionnellement insuffisantes ; de plus, leur structure s'éloigne de la structure normale. Cependant Tilp admet que les « Kresenzellen und neuen Epithelien » peuvent fournir dans certains cas une » funktionelle Ersatz ». Jores et Hartmann pensent qu'il peut se produire une élongation vraie des canalicules différente de la régénération fruste de Tilp et que ces nouveaux canalicules ont une valeur fonctionnelle.

Rautenberg, Oppenheim, Tilp admettent qu'on peut voir se produire de véritables adénomes par néoformation canaliculaire et même glomérulaire ; contrairement à Jores ils ne croient pas qu'il s'agisse là de véritable hypertrophie compensatrice.

Avant de parler d'hypertrophie compensatrice, il est indispensable de s'assurer si les cellules néoformées ont un rôle sécrétoire normal ; nous pensons pour notre part que souvent il n'en est pas ainsi.

On peut rapprocher de cette étude des résections du rein, celle des

(1) *Processus de régénération dans le rein humain*, Iéna, 1912.

altérations produites par le passage de fils de suture dans le rein. Cette question a fait l'objet de nombreuses recherches. Tillmann, Pétrone, Tuffier, Maas, Pisenti, Podwyssowski, Ziegler, Barth, Penzo et Postempski, Bolognesi, Triconi, Albarran, Delagénière, Misuraca, etc., l'ont étudiée. Certains admettent une néoformation de tubes et de glomérules dans la cicatrice, d'autres une sclérose à point de départ vasculaire ou capsulaire le long du fil. Albarran estimait que le fil détermine toujours une traînée scléreuse. Misuraca conclut à l'existence d'altérations cellulaires limitées au passage du fil. Mais tout a disparu du 45e au 80e jour, sauf une légère traînée conjonctive ; les épithéliums tubulaires se seraient régénérés.

Notons également les recherches d'Ekehorn (1909), Novikow qui étudient l'état fonctionnel du rein plusieurs mois (5 à 7 mois) après une néphrotomie ; ils ne constatent pas de troubles fonctionnels.

III. — HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET RÉGÉNÉRATION RÉNALE DANS LES NÉPHRITES

Dans les néphrites aiguës on constate, après une altération notable du fonctionnement rénal, une réparation souvent complète de la fonction.

D'autre part, l'examen histologique des reins de néphrite aiguë montre des altérations très nettes et souvent intenses des tubes contournés. Ces lésions sont en général *insulaires*. Le rétablissement fonctionnel correspond-il à une réparation complète de la structure des tubes contournés lésés, à une véritable régénération anatomique ? Doit-on admettre au contraire que les tubes lésés ne se réparent pas et que le rétablissement fonctionnel est dû à un hyperfonctionnement des tubes restants ? Il y a très probablement là question d'espèces ; certaines lésions tubulaires sont réparables, d'autres ne peuvent aboutir qu'à des tubes à structure très modifiée, inaptes à un fonctionnement normal, d'où l'existence de certaines anomalies de la sécrétion urinaire (albuminurie, etc.). Albarran avait insisté sur l'existence d'îlots d'hypertrophie compensatrice après certaines néphrites infectieuses, le fait n'est pas pour étonner, étant donné ce que l'on connaît du mode de sécrétion alternante des tubes. Chauffard a décrit également des hypertrophies compensatrices au cours des néphrites, mais les tubes formés sont loin d'avoir l'aspect normal et nous ne pensons pas que de pareils tubes puissent sécréter normalement.

Il ne s'agit certainement pas là d'hypertrophie compensatrice vraie au point de vue fonctionnel. Mac Nidder fait dépendre ces formations de l'épithélium de la branche descendante de Henle.

Ambard estime que le tissu se répare suivant le type préexistant, le tissu normal en tissu normal, les reins atteints de néphrite suivant le même type de lésions cellulaires ; il ne donne du reste cette hypothèse qu'avec réserve.

Tilp distingue les cellules à mitoses, les cellules hypertrophiées des lésions diffuses du rein, qui elles, pourraient jouir d'une véritable activité fonctionnelle et les nouveaux canalicules des altérations localisées du rein qui, eux, n'auraient qu'un fonctionnement insuffisant.

Nous pensons que la réparation tubulaire complète est possible, mais qu'elle n'est pas constante et qu'une restauration des fonctions rénales n'est pas toujours parallèle à une réfection de tissu normal ; des phénomènes d'hypertrophie compensatrice ou même d'hyperfonctionnement des tubes non lésés suffisent à assurer la fonction globale du rein, tout en permettant parfois la filtration d'éléments anormaux (albuminurie résiduelle des néphrites cicatricielles).

L'existence d'altérations parcellaires et minimes des reins, même avec absence de *restitutio ad integrum*, explique que certaines atteintes légères du rein passent inaperçues, le fonctionnement de l'organe restant assuré par les tubes normaux, en hypertrophie fonctionnelle ou non.

Que ces atteintes parcellaires se multiplient, il arrivera un moment où la fonction rénale cessera de pouvoir être satisfaisante, on verra dès lors survenir des accidents. On s'explique de la sorte, dans la physiologie pathologique de la néphrite chronique, l'influence de ces lésions latentes du rein, qui, en devenant de plus en plus nombreuses, finissent par faire éclore le syndrome du brightisme ; on cherche souvent en vain dans les antécédents du patient la maladie infectieuse ou l'intoxication qui a déterminé la poussée de néphrite et on ne la trouve pas ; c'est qu'en réalité il ne s'agit pas d'une cause unique, mais de facteurs étiologiques multiples dont les influences nocives en s'additionnant ont fini par déclancher le syndrome d'insuffisance rénale.

L'existence d'une hypertrophie compensatrice au cours des néphrites permet de comprendre qu'une constante uréo-sécrétoire puisse être normale, bien que le rein soit lésé. La constante nous renseigne, en effet, *avant tout* sur l'état de fonctionnement du rein (Ambard). Ces faits ont en clinique humaine une grande importance. *Un rein lésé peut fonctionner normalement.* Aussi Rathery distingue-t-il deux grands types d'affections rénales : la *néphropathie simple* : le rein est altéré mais ses fonctions ne sont pas atteintes et la *néphrite proprement dite* : les fonctions du rein sont au contraire plus ou moins profondément touchées.

Fr. Hinman étudie les atrophies rénales qu'on voit se produire à la suite d'altérations rénales, et il fait intervenir dans les facteurs de régénération rénale, d'une part la *capacité de réserve* et d'autre part la *stimulation*.

IV. — Régénération rénale et hydronéphrose

F. Hinman a étudié la compensation rénale dans l'hydronéphrose expérimentale ; il arrive aux conclusions suivantes :

a) L'animal (lapin, chat, chien) ne peut pas survivre plus de 2 à 3 semaines à une obstruction urétérale complète si le rein opposé est retiré au moment de l'implantation vésicale ;

b) Une hydronéphrose de 3 à 4 semaines peut se réparer suffisamment pour que le rein qui en était porteur puisse assurer la fonction rénale totale avec survie de l'animal, s'il existe une période de quelques mois entre la réimplantation vésicale et l'ablation du rein opposé ;

c) Une hydronéphrose de 30 à 40 jours peut se réparer suffisamment pour que le rein qui en était atteint puisse assurer les besoins de l'excrétion urinaire, si cette charge ne lui est imposée que progressivement après implantation urétérale vésicale, par la destruction lente du rein opposé (par obstruction partielle de l'uretère, par exemple) ;

d) La compensation fonctionnelle du rein opposé (en cas d'obstruction urétérale durant depuis plus de 30 à 40 jours) se produit beaucoup plus rapidement que la compensation anatomique qui n'est complète qu'au bout de 30 à 40 jours. Quand il s'est produit une hypertrophie compensatrice du rein opposé, les modifications de réparation du rein hydronéphrosé sont réduites ; elles consisteront en nodules de réparation qui disparaissent peu à peu et seront insuffisantes à moins qu'ils ne reçoivent une stimulation extraordinaire (par exemple lésion grave du côté opposé compensateur) (Joelson), le rein hydronéphrosé s'atrophie.

LES NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES

NOTIONS GÉNÉRALES CONCERNANT LES RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

On peut reproduire expérimentalement des néphrites aiguës et chroniques chez l'animal ; on peut retrouver les troubles humoraux constatés chez l'homme durant l'évolution des néphrites ; le type de néphrite le plus difficile à reproduire est la néphrite à grands œdèmes avec rétention chlorurée de Widal ; nous verrons qu'on a cru à tort pouvoir l'identifier avec la néphrite uranique.

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE

Tous les poisons minéraux et végétaux, tous les toxiques peuvent déterminer toutes les variétés de néphrites, il est exceptionnel de pouvoir parler de spécificité étiologique : tel agent reproduisant toujours le même type de néphrite ; il semble au contraire que *tous les agents peuvent déterminer toutes les variétés de néphrites* et que dans le type clinique présenté intervient *surtout* une question de *masse* (du toxique) et de *fréquence* (dans l'administration de ce toxique).

Castaigne et Rathery (1), dès 1902, reprennent l'étude expérimentale des néphrites. Ils utilisent :

a) Des toxiques chimiques : plomb, sublimé, phosphore, acide chromique, chloroforme, cantharidate de soude, etc. ;

b) Des toxiques végétaux : ricine, abrine ;

c) Des toxiques bactériens : toxines diphtérique, tétanique, pyocyanique.

Ils montrèrent que des doses *massives* données en un *court* espace de temps produisent des lésions *aiguës* et importantes, que des doses légères données pendant un *court* laps de temps déterminent des lésions *aiguës*

(1) *Soc. biol.*, 17 mars 1902 ; *Arch. med. exp. et anat. path.*, septembre 1902 ; — Rathery. *Thèse Paris*, 1905.

légères ; enfin que des doses *très légères* données pendant *longtemps* d'une façon *répétée*, provoquent au niveau du rein des altérations de *néphrite chronique*.

Cette notion du degré et de la durée de l'intoxication ou de l'infection domine toute l'histoire des néphrites ; Castaigne et Rathery donnaient ainsi une confirmation expérimentale aux hypothèses de Brault et de Chauffard.

Ils distinguent la notion d'*osmonocivité* du NaCl et celle de *toxicité* pour le rein des substances précédentes.

Nous citerons les travaux de A. Pettit sur le venin de serpent, de L. Martin, Auguste Pettit, de Vallery-Radot, déterminant chez le lapin des néphrites et des scléroses rénales avec de la poudre de lait, de la poudre de viande. Un changement de régime suffisant à faire apparaître la néphrite.

Vallery-Radot (1) étudie avec Maurice Derot et Mlle Gauthier-Villars les néphrites secondaires à l'injection au lapin de filtrats streptococciques, avec Gilbrin et Mlle Gauthier-Villars les néphrites arsenicales expérimentales, avec Derot, Pierre Augier et Mlle Gauthier-Villars les néphrites expérimentales mercurielles, avec M. Derot et Mlle Gauthier-Villars les néphrites bismuthiques, avec Gilbrin et Mlle Gauthier-Villars les néphrites auriques, avec Seringe et Mlle Gauthier-Villars les néphrites argentiques, avec Albeaux-Fernet et J. Delamare les lésions rénales secondaires à l'injection massive d'adrénaline. La plupart de ces expériences ont été faites sur le lapin.

Arnott et Keller, avec l'oxalate de soude à 2 o/o, René Israël, avec l'oxalate de potasse, reproduisent des néphrites hypertensives.

On essaya également de voir si certains états artificiellement créés pouvaient agir sur le rein en cas de néphropathie pour atténuer ou accentuer les lésions.

Mills, Muller, Patersen énervent un des deux reins et injectent du venin de serpent ; ils injectent ensuite de l'oxychlorure de bismuth et exposent enfin l'animal aux rayons X. Dans tous ces cas les lésions sont plus intenses dans le rein énervé.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Castaigne et Rathery ont pu, de leur étude expérimentale des néphrites, tirer une série de constatations nouvelles et importantes.

1° **Lésions insulaires.** — Les *altérations rénales ne frappent jamais également d'une façon diffuse* tous les tubes, tous les glomérules, tout le tissu conjonctivo-vasculaire. Les altérations se retrouvent en *îlots*

(1) *Annales médecine*, juin 1935.

et on peut voir à côté de tubes et de glomérules normaux d'autres tubes et glomérules très altérés ; ou bien encore les lésions sont d'une intensité toute différente d'un groupe de tubes à un autre. Ce caractère insulaire des lésions est à rapprocher des faits admis aujourd'hui par beaucoup de physiologistes concernant l'alternance fonctionnelle des tubes et des glomérules.

L'intensité des lésions, et le nombre d'îlots atteints sont fonction de la gravité de l'atteinte rénale.

Ce fait d'une importance capitale pour la physiologie pathologique des néphrites, joint du reste à l'existence de l'hypertrophie compensatrice, explique fort bien qu'un rein moyennement lésé puisse ne pas présenter de troubles de ses fonctions.

2° *Il n'existe pas de poison électif* pour telle ou telle portion du néphron.

Cette question a été très discutée mais il n'apparaît pas qu'actuellement un doute puisse être maintenu relativement à l'affirmation précédente.

On décrivait autrefois des toxiques lésant électivement le glomérule, comme l'arsenic, le plomb, la cantharide, d'autres comme le sublimé, le chrome, les tartrates, exclusivement les tubes contournés. On a dit qu'il existait des néphrites à type épithélial (urane, bichlorure de Hg, chromate de potasse) et des néphrites à types vasculaires (arsenic, cantharide, toxine diphtérique) ; cette distinction est tout à fait inexacte.

Le plomb est considéré comme le type de la substance déterminant des lésions glomérulaires, or on peut à volonté expérimentalement en utilisant des doses massives et momentanées, des doses moyennes espacées ou de petites doses pendant très longtemps, obtenir une néphrite aiguë avec lésion tubulaire, une néphrite subaiguë avec lésion mixte, interstitielle, tubulaire et glomérulaire et une néphrite chronique avec sclérose glomérulaire et interstitielle.

Castaigne et Rathery (1) ont longuement insisté sur ces faits et montré qu'il n'y *avait pas plus de spécificité étiologique que de spécificité histologique*.

Sans doute on peut constater que la *lésion tubulaire* est très fréquente au cours de l'intoxication aiguë et cela pour une double raison, la première c'est que la cellule rénale semble beaucoup plus *labile* que le glomérule, la deuxième c'est que nous n'arrivons peut-être pas à bien déceler les *lésions glomérulaires à leur début* et que nous savons moins bien les reconnaître. P. Vallery-Radot, Derot et Mlle Gauthier-Villars ont décrit la néphrite bismuthique : or l'examen de leurs très belles coupes montre des lésions tubulaires typiques en cas d'intoxication aiguë et des scléroses rénales typiques dans les intoxications chroniques.

(1) *Arch. méd. exp. et anat. path.*, septembre 1902 ; — RATHERY. *Thèse Paris*, 1905.

Ils concluent à l'intégrité constante du glomérule, or leurs coupes de néphrite montrent des lésions glomérulaires aussi bien dans les formes aiguës que chroniques.

Ils reconnaissent cependant que les lésions glomérulaires ont été décrites par certains auteurs.

Underhill et Blatherwick, Kingsbury et Bell, Potter et Bell, Kaersner estiment que les tartrates lèsent très électivement les tubes contournés, mais leurs conclusions sont discutables.

Les rayons X (Mac Quarrie, Irvine et G. H. Whipper, Domagk) détruiraient aussi électivement les tubes contournés mais les doses employées ont été considérables et leur résultat douteux.

Barker, utilisant la plasmapharèse (abaissement prolongé et durable des protides du plasma) obtint au bout d'un mois de la dégénérescence légère des épithéliums avec infiltration graisseuse basale des cellules, au deuxième mois des foyers d'infiltration interstitielle avec amas de cellules rondes, développement du tissu conjonctif et de l'atrophie des tubes, enfin en 4 à 6 mois de l'atrophie rénale avec sclérose rénale typique.

Un même agent reproduit les différents types de néphrite suivant la durée de l'expérience.

Schlayer se servait de certaines substances pour déceler le siège de l'altération : le défaut d'excrétion du lactose et de l'eau indiquait la lésion glomérulaire, tandis que les lésions tubulaires se caractérisaient par un trouble dans l'élimination des iodures et des chlorures.

Ces méthodes de Schlayer sont à rejeter (Widal et Pasteur Vallery-Radot).

3° *Les lésions rénales dans les néphrites expérimentales frappent toutes les portions du néphron ;* il n'est pas possible de décrire une glomérulite exclusive, une tubulite exclusive, une néphrite interstitielle exclusive. La lésion est toujours plus ou moins *diffuse*. Ce qu'on peut admettre, c'est que nos techniques histologiques nous font apercevoir peut-être plus facilement la lésion tubulaire que la lésion glomérulaire ou interstitielle, et qu'ainsi dans les néphrites légères, c'est le tube qui apparaît le plus nettement atteint. Mais il ne s'agit très probablement là que d'une apparence car en examinant avec soin une coupe bien fixée et bien colorée on retrouvera toujours des altérations du glomérule et des tissus interstitiel et vasculaire. On peut admettre cependant que dans certaines néphrites il y a prépondérance des lésions sur tel ou tel élément du tissu rénal, mais le type anatomique dépend bien moins de la nature de l'agent que de la *dose* et de la *durée* d'action de cet agent.

4° Les lésions rénales se caractérisent par un *certain nombre de types* toujours les mêmes et qui ne sont pas en rapport *avec la nature* mais *avec l'intensité et la durée de l'agent lésionnel.*

Nous ne parlerons que peu des lésions glomérulaires, vasculaires

et interstitielles, parce qu'elles sont connues (1) et nous nous attacherons surtout aux lésions tubulaires.

Lésions tubulaires. — Un premier fait se dégage, c'est que c'est la partie sécrétante du néphron qui est le plus souvent atteinte, la partie purement excrétrice, les tubes collecteurs, les tubes droits résistent en général très longtemps.

A part certaines altérations de dégénérescences spéciales (amylose, dégénérescence graisseuse, etc.) on peut distinguer les types suivants :

On ne retrouvera dans cette description ni la dégénérescence vitreuse,

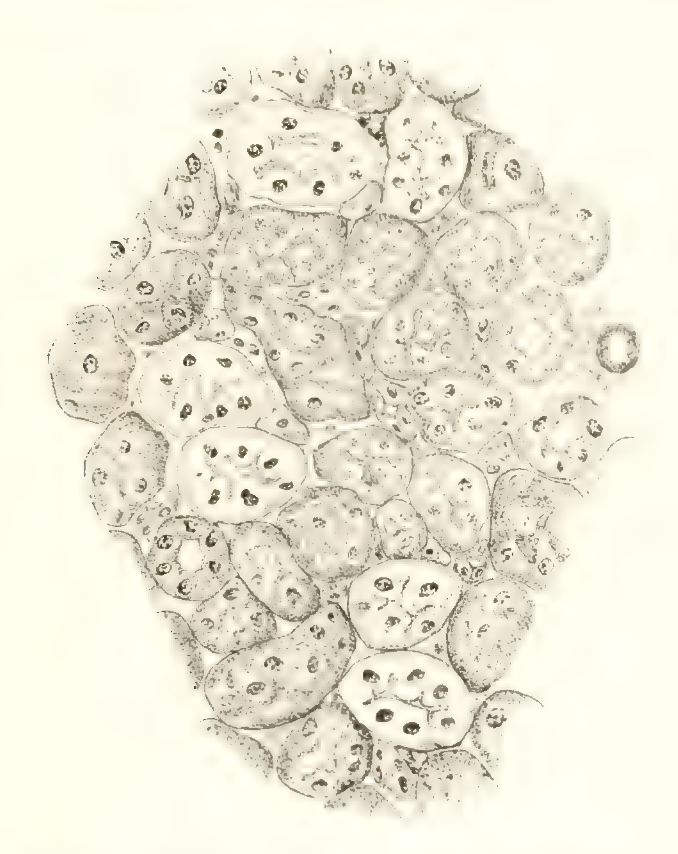


Fig. 41. —Type de cytolyse 2°, en îlots. Obj. 8 Stiassnie.

ni la *desquamation*, ni la *vacuolisation parcellaire* qui sont en général des artefacts tenant soit à de mauvaises techniques, soit à des lésions cadavériques. Les cellules des tubes sécréteurs rénaux sont extrêmement sensibles à la cadavérisation comme Castaigne et Rathery l'ont montré et il est en général illusoire de rechercher surtout les lésions aiguës sur des pièces d'autopsie ; cependant dans certains cas de bonne conservation des cadavres dans des étuves froides on peut les retrouver. En général un tube dont la bordure en brosse (2) est intacte, est un

(1) Parfois du reste insuffisamment, notamment en ce qui concerne le glomérule.

(2) La disparition de la brosse est un des premiers signes de la cadavérisation alors qu'elle résiste assez longtemps en cas d'altération vraie par un toxique.

élément sur lequel la cadavérisation n'a que peu agi et ses altérations cytologiques peuvent être considérées comme véritables.

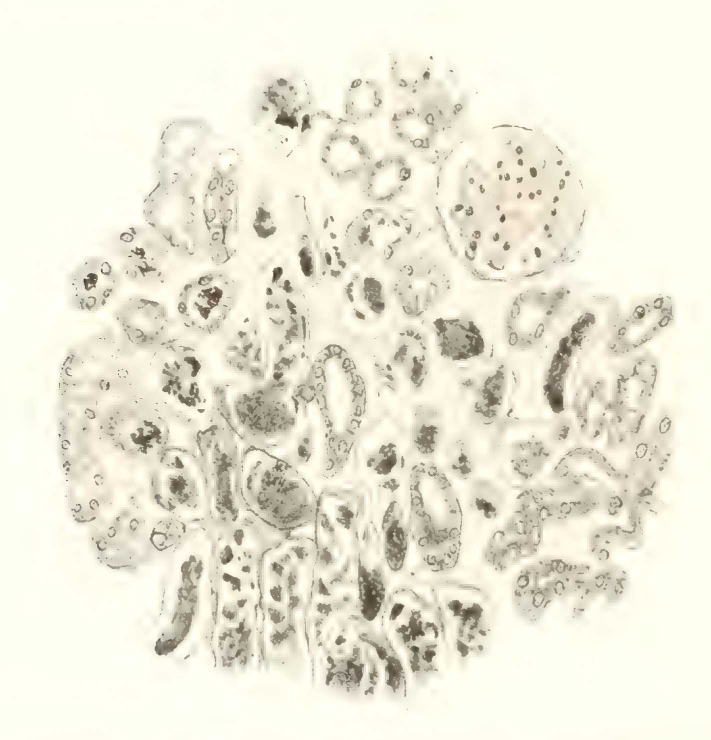


Fig. 42. — Type de lésions aiguës insulaires (homogénéisation) (Castaigne et Rathery). *Néphrite aiguë expérimentale (Sublimé).*



Fig. 43. — Type de lésions aiguës d'homogénéisation (Castaigne et Rathery).

Nous distinguerons :

1° Des lésions aiguës. — Castaigne et Rathery distinguent deux types :

a) *La cytolyse protoplasmique* du *premier*, *deuxième* et *troisième*

degré, suivant l'intensité de la fonte du protoplasma, les tubes qui sont ainsi atteints tranchent par leur blancheur sur les tubes voisins sains (fig. 41, 49, 50). Cette cytolyse est du premier, du deuxième ou du troisième degré ;

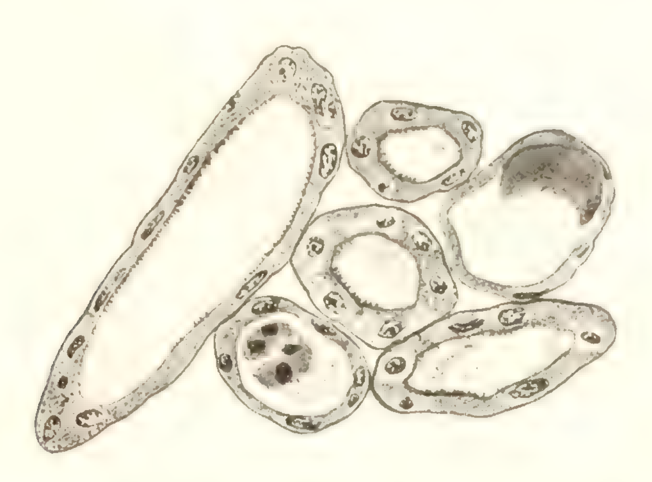


Fig. 44. — Type de lésion chronique tubulaire. Dilatation avec transformation du protoplasma (Castaigne et Rathery).

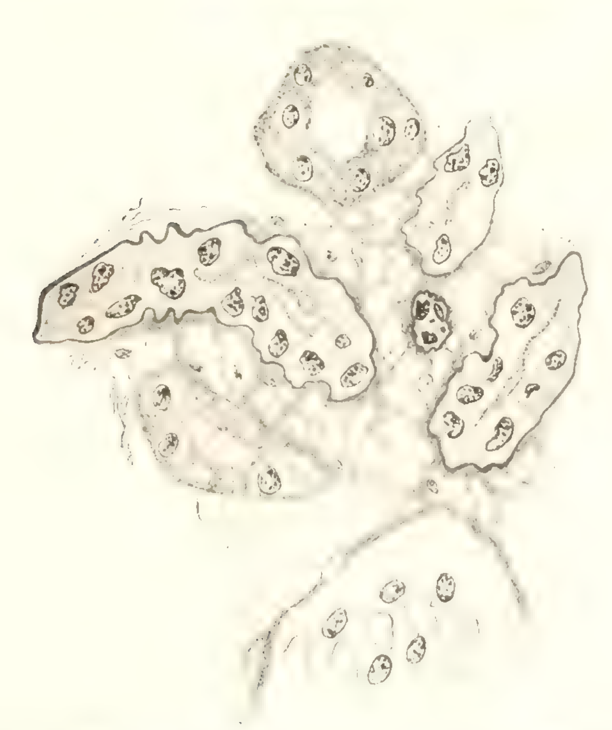


Fig. 45. — Type de lésion chronique. Atrophie tubulaire (Castaigne et Rathery).

b) *L'homogénéisation*. — Les mitochondries fusionnent, augmentent d'abord de volume (fig. 46, 47) et n'apparaissent plus comme des bâtonnets mais comme de grosses granulations qui se fusionnent plus ou moins et finissent par n'être plus que de gros amas amorphes

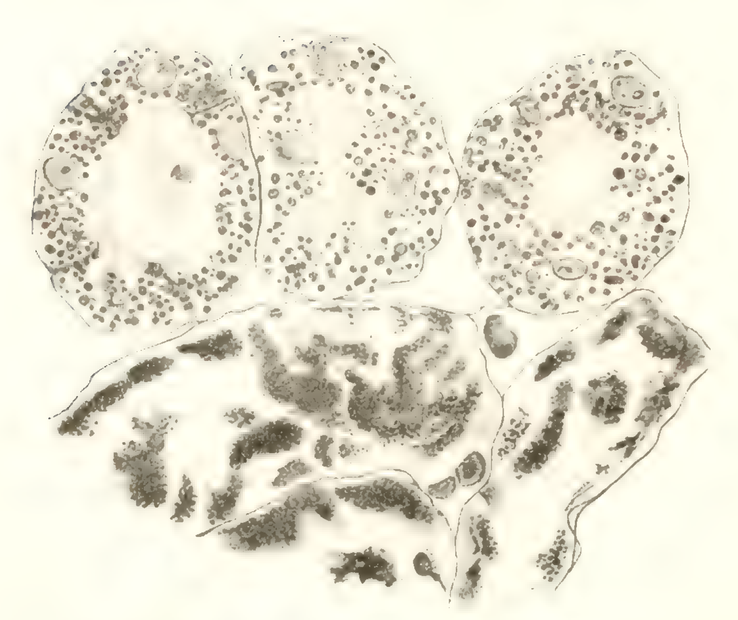


Fig. 46. — Stade des grains. Disparition des bâtonnets de Heidenhain (*a*, *b*, *c*) ; *d*, homogénéisation.

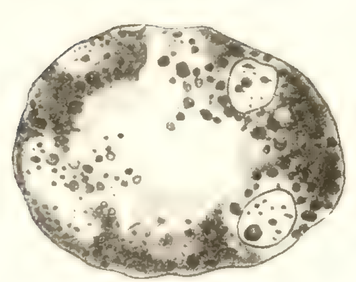


Fig. 47. — Homogénéisation simple. — Les gros grains tendent à se fusionner.

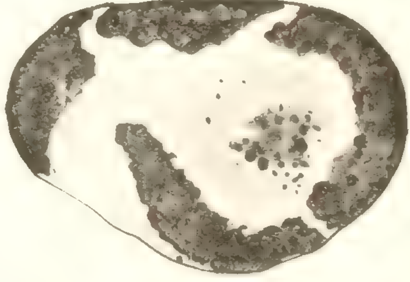


Fig. 48. — Fragmentation du protoplasma qui a subi l'homogénéisation. — Début de formation des cylindres au centre du tube.

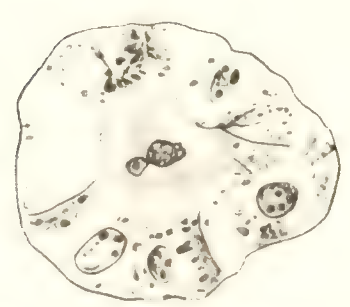


Fig. 49. — Cytolyse protoplasmique du 2e degré. — Disparition presque complète des granulations, mais le squelette des cellules reste intact ; les limites cellulaires sont nettes au centre du tube. Début de cylindre.

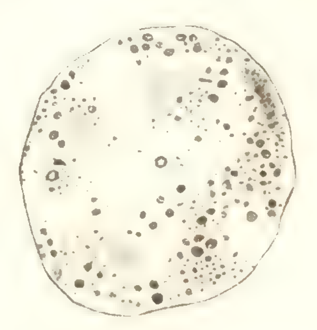


Fig. 50. — Cytolyse protoplasmique du 3e degré. — Disparition du squelette cellulaire ; il ne subsiste que des granulations plus ou moins rares et des débris de brosse disposés dans la lumière du tube dont la membrane basale seule persiste.

En un point, ébauche d'homogénéisation du protoplasma (lésions mixtes).

(fig. 42, 43, 48) occupant tout ou partie de la cellule se colorant intensément et d'une façon métachromatique.

Les lésions sont ici encore du premier, du deuxième ou du troisième degré.

Ambard, André Mayer, Rathery et Schaeffer (1) ont montré qu'il existait un parallélisme net entre le degré des altérations rénales et la composition chimique de ce tissu (teneur du phosphore lié aux lipoïdes).

2° Des lésions chroniques. — On en peut décrire deux types :

a) Atrophie progressive du tube enserré dans le tissu de sclérose (fig. 45) ;

b) Dilatation du tube et transformation du protoplasma en une mince bande sans bordure en brosse, sans mitochondrie, ni bâtonnet de Heidenhain (fig. 44).

La membrane basale dans ces deux types est toujours altérée, et plus ou moins *fortement épaissie*. Cet épuisement doit jouer un rôle important dans les troubles sécrétoires.

Ces types de lésions que Castaigne et Rathery ont les premiers individualisés ont été revus et étudiés par A. Mayer, Rathery et Schaeffer au cours de leurs travaux sur l'action sur le rein d'acides gras dérivés, de savons et d'éthers (2). Depuis ce moment, la plupart des histologistes les ont acceptés. Chevassu et Rathery (3) ont retrouvé ces mêmes lésions dans les reins humains.

On a pu décrire cependant certaines variantes.

Ivan Bertrand, Mlle J. Guillain et J. Bablet (4) décrivent au cours de certaines toxi-infections expérimentales du cobaye des lésions rénales assez particulières dans le tube rénal caractérisées par des tonofibrilles ; celles-ci existent dans tous les tubes rénaux mais particulièrement dans ceux « à protoplasma clair ».

Il est probable qu'on en décrira d'autres et que les techniques modernes permettront de parachever cette description qui reste encore vraie dans son ensemble.

Lésions interstitielles. — Nous n'insistons pas ici sur les lésions interstitielles et glomérulaires ; le développement du tissu interstitiel dans les espaces intertubulaires doit évidemment troubler les phénomènes de sécrétion surtout si on admet que cette sécrétion se fait des vaisseaux dans le tissu interstitiel et ensuite dans les cellules tubulaires.

Lésions glomérulaires. — Nous insisterons un peu plus sur le glomérule ; il existe une membrane capsulaire, un espace libre, un glomérule ; l'espace libre est pour certains auteurs revêtu d'une double

(1) *Soc. Biol.*, 20 décembre 1919.
(2) *Soc. biol.*, 25 juillet 1908.
(3) *Journal d'urologie médicale et chirurgicale*, mars 1914.
(4) *Soc. biol.*, 29 juin 1935.

membrane endothéliforme continue, pour d'autres, d'une seule membrane pariétale sans membrane viscérale. Or on peut constater des altérations siégeant dans ces différentes parties. Un point intéressant à signaler : les grandes néphrites chroniques avec sclérose glomérulaire complète s'accompagnant de polyurie ; si l'eau est sécrétée par le glomérule, on s'expliquerait mal qu'au moment où le rein sécrète le plus d'urine, beaucoup de ces glomérules soient à l'état de bloc scléreux, donc imperméables.

Les anses glomérulaires elles-mêmes sont le siège d'altérations variées sur lesquelles nous ne pouvons insister (gonflement de l'endothélium, hémorragie, infiltration leucocytaire). De même les capillaires ont une paroi plus ou moins altérée qu'il est souvent difficile d'étudier et qui présente cependant le plus grand intérêt.

LA GLOMÉRULONÉPHRITE DIFFUSE DES AUTEURS ALLEMANDS

La glomérulonéphrite diffuse a été individualisée chez l'homme par les auteurs allemands.

Chabanier a repris en France son étude. Nous estimons qu'il *ne s'agit pas là d'une forme particulière de néphrite ;* pour nous, glomérules, tubules et tissu interstitiel et vasculaire sont tous plus ou moins lésés dans les différents types de néphrite et il n'y a pas lieu d'*isoler des types cliniques correspondant à des types anatomiques.*

Les auteurs qui ont individualisé cette glomérulonéphrite diffuse ont toujours fait remarquer qu'on ne pouvait la reproduire expérimentalement. Fahr, dans une étude d'ensemble sur cette glomérulonéphrite diffuse (1), rappelle les nombreuses expériences qu'il a effectuées lui-même en badigeonnant l'arrière-bouche des lapins avec des toxines streptococciques et pneumococciques sans aucun résultat. Il cite les recherches négatives de Bell, Clawson et Hartzell, Duval, et Hibbard, Lukens et Loncope, Patrassi, avec la toxine diphtérique, Huckel avec la Dick-Toxin, Mac Gregor et Rieder avec les toxines streptococciques. Il rapporte que seuls Semsroth et Koch ont réussi accidentellement avec des pneumocoques très virulents. En réalité d'autres auteurs estiment qu'il ne s'agirait pas là de glomérulo-néphrite diffuse.

Par contre Masugi, en injectant une émulsion de rein de lapin à des canards, a obtenu un sérum de canard très toxique pour le lapin créant par injection intraveineuse la néphrite glomérulaire diffuse. Nous avons déjà abordé cette question à l'étude des néphrotoxines, mais nous tenons à signaler que Castaigne et Rathery, dont Fahr paraît ignorer les travaux relatés par contre par Masugi, avaient, bien avant

(1) *Klin. Woch.*, 11 avril 1936.

ce dernier auteur (1) obtenu et étudié ce sérum néphrotoxique ; il s'agissait, il est vrai, de rein de cobaye injecté au lapin. Sur les coupes histologiques, ils ont montré l'importance des lésions des tubes contournés dont Fahr ne parle pas (il ne s'agirait donc plus de lésions strictement glomérulaires), mais ils relatent également les altérations glomérulaires.

Les animaux traités par le sérum néphrotoxique présentent :

a) Au bout de 24 à 48 heures, des lésions constantes et importantes des tubes contournés : « Les glomérules sont à peu près sains ; toutefois on note à l'intérieur de la capsule de Bowmann un léger exsudat. L'épithélium endothéliforme se présente sous la forme de cellules gonflées faisant franchement hernie dans la lumière capsulaire ;

b) Au bout de 10 jours, il existe des lésions manifestes des tubes contournés, une hyperplasie très nette du tissu conjonctif péritubulaire : « Quelques glomérules sont atteints, leurs capillaires très dilatés sont remplis de globules rouges ». Par endroits existe de l'exsudat dans la capsule de Bowmann ; on note de l'endartérite ;

c) Au bout de 24 jours : « Il existe de la sclérose périglomérulaire et péritubulaire, à type de sclérose jeune. On note de la péri-artérite et de la mésartérite. Certains glomérules entourés par du tissu conjonctif sont imperméables ». Les cellules tubulaires présentent les types des altérations chroniques.

Ces faits prouvent à l'évidence que Castaigne et Rathery avaient, dès 1902, produit expérimentalement par le sérum néphrotoxique une néphrite. Mais cette néphrite ne saurait être assimilée à la glomérulonéphrite des auteurs allemands.

Nous ne suivrons pas Fahr dans sa discussion avec Volhard, celui-ci admettant que la néphrite glomérulaire diffuse débute par un trouble vasculaire, celui-là estimant avec Hemprich qu'il s'agit d'un processus inflammatoire vrai siégeant dans le glomérule. Fahr estime qu'en observant *de visu* le rein traité par le sérum néphrotoxique, il n'est pas pâle comme il devrait l'être, suivant Volhard, mais brun-rouge, ce qui signifie hyperémie inflammatoire. Ces faits n'ont pour nous qu'un intérêt secondaire, les lésions vasculaires, comme celles des tubules, comme celles du tissu interstitiel, comme celles du glomérule, se retrouvant toutes dans la néphrite expérimentale de quelque nature qu'elle soit, mais il est vrai avec une prédominance différente.

Un point mérite de retenir l'attention.

Fahr estime que le sérum est spécifique et qu'on peut obtenir en employant le rein total un sérum produisant la glomérulonéphrite à l'exclusion des altérations purement tubulaires. Comment se fait-il, qu'ayant employé la substance totale, il n'ait obtenu que des lésions glomérulaires, car il parle d'une glomérulotoxine et d'une tubulotoxine.

(1) *Soc. biol.*, 12 mai 1902 ; *Presse médicale*, 13 août 1902, n° 65 et *Thèse* de Rathery, 1905.

L'étude expérimentale de la glomérulonéphrite nous prouve donc :

1° Qu'on ne peut caractériser un type spécial de néphrite correspondant à un agent particulier, fût-ce les néphrotoxines ;

2° Que la prétendue glomérulonéphrite diffuse des auteurs allemands ne peut être reproduite expérimentalement ;

3° Que la question des néphrotoxines et ses rapports avec les néphrites, sur laquelle Castaigne et Rathery avaient longuement insisté il y a 3 ans, renaît à nouveau et apparaît aux physio-pathologistes comme pleine de promesses en ce qui concerne la pathologie rénale.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Nous n'avons pas à traiter ici de la physiologie pathologique générale des néphrites, ce qui nous entraînerait à aborder les chapitres de l'azotémie, des rétentions chlorurées, de l'acidose, etc.

Nous voudrions simplement insister sur deux points concernant les *néphropathies* et principalement leur évolution.

Une néphropathie peut se terminer :

1° Par la *guérison* et la *restauratio ad integrum* de son parenchyme. Il est certain que la cytolyse première, que l'homogénéisation première également peuvent disparaître complètement et être remplacées par un parenchyme normal ;

2° Par la *guérison* et la *cicatrisation*.

La lésion rénale est trop profonde pour que la *restauratio ad integrum* puisse se faire mais le processus cesse d'être évolutif et une véritable cicatrice se forme.

Il est aisé de comprendre que de semblables cicatrices peuvent troubler plus ou moins profondément le fonctionnement rénal ; si elles sont légères, les grandes fonctions rénales restent intactes ; mais si la lésion est nettement cicatricielle, elle ne progresse plus.

On s'explique ainsi ces *albuminuries résiduales* indéfiniment persistantes. Les tubes nouvellement formés n'acquièrent pas la structure du tube contourné normal et l'albumine n'est plus arrêtée par le tissu glandulaire. On n'a pas le droit de parler ici de processus d'hypertrophie compensatrice comme le voulait Chauffard dans les figures qu'il a publiées ;

3° *La lésion continue à progresser bien que la cause qui a déterminé la lésion ait cessé de pouvoir continuer ses effets.*

Prenons une diphtérie qui lèse le rein ; au bout d'un certain temps l'infection a cessé et la néphrite continue à évoluer ; prenons une intoxication par le mercure, elle produit au bout d'un certain temps une néphrite, le mercure n'existe plus dans les humeurs, et cependant les

lésions vont progresser plus ou moins lentement, pendant des mois et des années.

Nous avons pu nous rendre compte que le sérum de semblables sujets était doué de propriétés néphrotoxiques et nous renvoyons le lecteur à la question des néphrotoxines.

Fahr, discutant le rôle de l'allergie dans la production des néphrites, estime qu'elle agit rarement seule mais il y a « rencontre de deux facteurs, le conditionnement réactionnel de l'organisme et le caractère spécial de l'antigène ».

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE CERTAINES NÉPHRITES

L'étude expérimentale de certaines néphrites a fourni un certain nombre de notions intéressantes pour la physiologie rénale.

Nous ne retiendrons que celles qui ont pu soulever certains problèmes de physiologie pathologique.

LES HÉPATONÉPHRITES

Rayer, Bouchard et surtout Richardière ont montré la fréquence des lésions hépatiques au cours des manifestations rénales.

En réalité, cette association ne suffit pas à créer la lésion hépato-néphrite : il faut qu'il y ait *évolution simultanée* de manifestations hépatiques et rénales étroitement intriquées et dépendant d'une même cause. Laederich et Ribot attirent l'attention des auteurs sur ce syndrome mais ce sont surtout Vallery-Radot et ses élèves, M. et Mme Derot et Mauric puis J. Vague qui ont fait une étude d'ensemble de ce type de néphrite. On peut le reproduire expérimentalement et toute son histoire étiologique est dominée pendant longtemps par la spirochétose ictéro-hémorragique de Inada et Ido.

Puis on décrit d'autres agents de cette hépatonéphrite : le phosphore, l'arsenic, le chloroforme, l'acide phénylquinoléique-carboxylique (Chabrol, Fiessinger et Albeaux-Fernet, Jacquet, Cain), le tétrachlorure de carbone (Duvoir, Jeulain, etc.), le tétrachloréthane (Fiessinger, Brodin et Wolff), le plomb (Rathery et Michel), l'apiol (Trillat et Thiers, Lœderich, Flandin, Brûlé).

Lemierre, Abrami et Kindberg, Carnot, Harvier, Loeper et Jeannin décrivent des formes infectieuses (*perfringens*, colibacille, etc.).

La fièvre jaune paraît bien être un type d'hépatonéphrite infectieuse ; la fièvre bilieuse hématurique donne lieu à une hépatonéphrite hémolytique.

On peut donc admettre que dans ces cas l'agent nocif a caractérisé un type spécial de néphrite en lésant à la fois le rein et le foie et non pas en créant des altérations particulières du rein.

NÉPHRITE PAR LE BLANC D'ŒUF

Claude Bernard avait constaté que le blanc d'œuf ingéré en grande quantité détermine de l'albuminurie massive. Castaigne et Rathery, puis Chiray (1) dans sa thèse et Castaigne et Rathery (2) étudièrent expérimentalement ce type d'albuminurie et montrèrent que contrairement à ce que certains auteurs pensaient, il existait des lésions rénales ; ils concluaient que des albumines hétérogènes introduites en masse dans l'organisme par la voie parentérale lésaient le rein.

Cette question de l'albuminurie du blanc d'œuf a été étudiée par de nombreux auteurs (Ascoli, Feuillé, etc.) et certains ont voulu voir dans ce type d'albuminurie une albuminurie extra-rénale. Le fait a une certaine importance car il permettrait de démontrer l'existence d'albuminurie sans lésions rénales.

L. Brull et G. Pamelle (3) ont repris la question. Ils ont constaté :

1° Que des expériences de double circulation croisée chez le chien montrent qu'immédiatement après l'excrétion massive d'hémoglobine ou d'albumine de l'œuf, le rein présente une perméabilité normale aux albumines sanguines ;

2° Que des éliminations d'albumines répétées et prolongées pendant des semaines et des mois n'ont provoqué ni albuminurie véritable, ni trouble fonctionnel, ni altérations anatomiques ; et ils concluent que le rein de chien excrète uniquement des albumines étrangères.

Les auteurs ne donnent pas la description histologique des reins chez le chien et le lapin. Or Castaigne et Rathery ont toujours constaté après une injection unique ou des injections multiples des *altérations légères* dans le premier cas, *intenses* dans le second. Ces lésions peuvent être réparables dans le premier cas ; elles occupent les tubes contournés, les glomérules et chez le chien le tissu interstitiel.

Nous estimons donc, contrairement à L. Brull, que le rein ne peut se laisser traverser impunément par des albumines étrangères (notamment le blanc d'œuf).

Son expérience de circulation double croisée n'a peut-être pas l'importance qu'il lui donne ; un rein provenant d'un donneur traité par le blanc d'œuf, cesse de laisser passer l'albumine quand il est anastomosé

(1) *Th. Paris*, 1906.
(2) *J. Méd. français*, 1910, p. 206.
(3) *Rev. belge Sciences Médicales*, 1934.

avec un chien neuf ; les lésions légères (1) sont insuffisantes pour donner l'albuminurie qu'on constatait lorsque le sang était chargé en ovalbumine.

NÉPHRITE URANIQUE

La néphrite uranique peut être considérée comme le type de la néphrite expérimentale. Aussi nous étendrons-nous sur elle un peu plus longuement.

Le nitrate d'urane est toxique pour l'animal ; à la dose de 7 milligrammes par kilogramme il amène rapidement la mort ; mais il existe comme pour tous les toxiques de grandes variations individuelles. Bien mieux, si après avoir reçu une dose non mortelle, on lui fait une deuxième injection beaucoup plus forte, il résiste à l'intoxication (Suzuki, Mac Nider, Aschoff, Gil y Gil, Garnier et Marek, P. Mauriac).

D'abord considéré comme un agent de néphrite aiguë, il put être utilisé également pour provoquer des néphrites subaiguës et des néphrites chroniques (Dickson).

LES LÉSIONS PROVOQUÉES PAR LE NITRATE D'URANE

Néphrite aiguë. — En 1887, Chittenden, Hutchinson, Lambert, décrivent des lésions à la fois épithéliales et vasculaires. Chrishem, en 1908, décrit des lésions épithéliales capillaires et glomérulaires ; il en est de même de Heineke et Meyerstein, Schrokauer.

Pearce insiste sur l'importance des lésions tubulaires, les lésions glomérulaires seraient beaucoup plus difficiles à produire. C'est également l'opinion de Mac Nider, Aschoff et Suzuki, Oliver, Dikson, Auriat, de Traissac.

En réalité les altérations sont surtout visibles sur les tubes contournés et les branches ascendantes des anses de Henle, mais le glomérule n'est pas indemne.

Ces lésions peuvent être entièrement réparables, par *restitutio ad integrum* de l'épithélium rénal, le rein récupère alors toutes ses fonctions.

Mais Mac Nider décrit un autre processus, les éléments dits normaux tubulaires sont remplacés par des formations provenant de l'épithélium de la branche descendante de Henle, ces éléments sont incapables d'assurer un fonctionnement normal dévolu aux tubes contournés ; la réparation serait alors imparfaite au double point de vue fonctionnel et histologique.

(1) Il est d'observation courante qu'un rein peut être lésé sans qu'il existe de l'albuminurie dans les urines.

Néphrite chronique. — Siegel et surtout Dickson (1909) étudient les lésions constatées :

Glomérules : dilatation des capillaires ; atrophie de l'endothélium capsulaire, capsule épaissie, formation kystique intraglomérulaire.

Tubes contournés : seraient peu lésés pour Dikson ; en réalité Auriat note surtout des altérations de la branche ascendante de Henle.

Tissu conjonctif : il y a néoformation conjonctive, parfois dépôts calcaires sur la médullaire.

On a opposé les lésions aiguës, surtout tubulaires de la néphrite aiguë, aux lésions chroniques surtout glomérulaires et tubulaires de la néphrite chronique. Nous ne croyons pas qu'une semblable distinction soit exacte, les lésions sont toujours mixtes, mais les lésions chroniques glomérulaires étant plus faciles à reconnaître que les lésions aiguës, ces dernières passent souvent inaperçues.

Traissac insiste sur l'importance des lésions hépatiques déjà signalées par Nuzum et Rotschschild, Mac Nider, Garnier et Marek : sclérose, dégénérescence graisseuse, lésions cytologiques ; Mauriac et Muratet insistent sur l'importance de ces altérations hépatiques, surtout en cas de néphrite chronique.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES TROUBLES

Traissac (1) décrit différentes formes cliniques suivant la dose employée.

Néphrite suraiguë : secondaire à une dose de nitrate d'urane massive : 20 milligrammes par kilogramme ; anurie et mort.

Néphrite aiguë : dose de 7 à 12 milligrammes par kilogramme. Durée : 3 à 8 jours. Oligurie allant progressivement jusqu'à l'anurie ; albuminurie notable, cylindrurie, glycosurie, diminution de l'azote urinaire (chute de la concentration azotée), azotémie et acidose.

L. Brull admet que dans la néphrite aiguë il y a d'abord polyurie qui après peu de jours fait place à de l'oligurie.

Néphrite chronique : injections à 8 jours d'intervalle d'une dose moyenne d'urane, trois à quatre fois de suite ; on peut alors faire des injections journalières.

L'animal présente de la polyurie, un abaissement de la P. S. P., une hypoazotémie, de l'acidose, avec azotémie et hypercholestérolémie. Le sujet peut brusquement être atteint d'une aggravation subite et mourir en pleine hyperazotémie.

Traissac estime qu'on peut reproduire expérimentalement toutes les formes de néphrites, mais qu'il ne s'agit pas de néphrite pure, mais d'hépatonéphrite.

Ces lésions du foie, de l'aveu de Traissac, ne sont pas toujours pri-

(1) *Th. Bordeaux*, 1933.

mitives et peuvent parfois relever du retentissement de la lésion rénale sur le foie. Il ne s'agirait plus dès lors d'hépatonéphrite.

Le fait qui intéresse le physiologiste dans la néphrite uranique, c'est que celle-ci *peut se présenter sous la forme d'une véritable néphrite chronique expérimentale* et que les troubles humoraux multiples qu'elle accuse sont ainsi susceptibles d'être étudiés.

Polyurie. — Brull et Fanielle (1) anastomosent un rein avec la circulation d'un donneur rendu néphritique par le nitrate d'urane ; le sang néphritique provoque une vaso-dilatation marquée en même temps qu'un hyperfonctionnement sécrétoire ; l'effet est réversible.

L. Brull et Roersch (2) ont repris ces expériences et montré que s'il existe le plus souvent de la polyurie il peut exister de l'anurie, or dans ce cas la vaso-dilatation existe : donc vaso-dilatation et polyurie sont indépendantes.

La *polyurie* n'est pas due à une modification fonctionnelle proprement rénale par le toxique, elle est le fait de propriétés stimulatrices du sang néphritique.

L'*hyperhémie* rénale est indépendante de la polyurie et due à la vasodilatation provoquée par l'acidité du sang néphritique ; elle n'est pas propre au rein car elle se manifeste au même degré dans la rate.

Pour Traissac, la polyurie néphritique uranique est en partie d'origine sanguine, le sang renferme des produits de déchets vaso-dilatateurs mais il admet une action directe du sang néphritique sur l'épithélium tubulaire. Quant à l'oligurie, elle serait exclusivement rénale, car si on place avec Brull et Fanielle un rein néphritique oligurique isolé au cou d'un donneur normal, la circulation du sang normal dans ce rein ne provoque aucune diurèse, l'intensité des lésions rénales empêchant la sécrétion ; par contre un rein normal placé au cou d'un oligurique excrète au maximum.

Hypoazoturie. — Les reins n'arrivent pas à concentrer suffisamment l'urée, il y a hypoazotémie (Sugel, Delaunay et Mlle Pipat) ; il y a diminution de l'excrétion de l'azote total et de l'urée, avec hyperaminoacidurie.

Polonowski, Brull, Roersch, etc., décrivent de l'hypoammoniurie.

Par contre, Delaunay et M[lle] Pipat, Prybil, Nuzum et Rothschild admettent une augmentation de l'élimination d'ammoniaque. Nous reverrons cette question en étudiant l'acidose uranique.

Azotémie. — Le caractère humoral principal est la rétention de l'urée et des produits azotés.

(1) *Arch. int. pharm. et thérap.*, 1932, t. XLII.
(2) *Soc. Biol. belge*, 28 août 1933, t. CXIV, p. 917.

On peut dire que la néphrite uranique est le type des néphrites azotémiques expérimentales.

Dans la néphrite aiguë, l'urée s'élève rapidement à 4, 5 et 8 grammes ; si l'animal résiste, elle retombe lentement ; dans la néphrite chronique, l'urée reste basse longtemps et ne s'élève qu'au moment de la mort. En cas d'une seule injection, Garnier et Marek fixent à 12 jours l'évolution de l'azotémie. Si le troisième jour on refait une injection, la courbe n'est pas modifiée. Karsner et Denis ont comparé les divers taux d'azotémie des néphrites expérimentales : l'arsenic, les chromates, la toxine diphtérique, produisent une azotémie moins élevée que l'urane ; par contre, la cantharide produirait une rétention azotée plus précoce et plus persistante.

Traissac insiste sur la courbe uréique en cas de néphrite chronique et sur le taux relativement bas de l'urée sanguine pendant toute l'évolution de la maladie, sauf la montée brusque au moment de la mort. Il fait remarquer que dans ces néphrites chroniques, « l'azotémie ne mesure nullement l'intensité du mal ». En réalité, cette affirmation est un peu trop absolue.

Brull et Fanielle, au cours de leurs expériences de rein au cou, montrent qu'un rein normal recevant du sang de néphritique uranique, excrète proportionnellement plus d'urée que s'il reçoit du sang d'animal normal ; c'est donc le rein lui-même qui est imperméable.

Mauriac et Servantie ont montré que les animaux intoxiqués par l'urane supportent très mal les injections d'urée.

Mlle Renaud insiste sur la fréquence de l'instabilité de la courbe azotémique.

Les autres corps azotés non protéiques ont été peu étudiés.

Nuzum et Rothschild signalent que l'augmentation porte plus sur l'urée que sur les autres corps azotés non protéiques ; la créatinine, pour Mac Nider, Nuzum et Rothschild, serait augmentée dans le sang : Mauriac et Genaud constatent que contrairement à ce qui survient chez le chien normal, chez le néphritique uranique, le régime carné ne fait pas monter la créatinine.

Hypercholestérolémie. — Nous signalerons un autre trouble important du métabolisme : l'hypercholestérolémie, sur laquelle Genaud et Traissac ont insisté.

Albuminurie. — Mosenthal a montré que l'intoxication uranique s'accompagnait de destruction toxique des protides cellulaires. Kellaway, Daires et Williams ont également noté que dans la néphrite uranique l'urine contient des protides donnant la réaction des albumines plasmatiques, de même que celle des albumines rénales ou hépatiques (ces deux dernières ne pouvant être distinguées).

Par sa technique de rein au cou, L. Brull, Fanielle et R. Weekers, concluent que les reins normaux n'excrètent d'albumine ni quand ils

sont reliés au donneur normal, ni quand ils sont reliés au donneur néphritique. L'atteinte rénale est donc nécessaire au passage de l'albumine.

Castaigne et Rathery ont montré qu'après intoxication uranique les reins laissent passer plus abondamment de l'ovalbumine injectée ; on pourrait penser qu'il existe également dans la néphrite uranique une altération des protides sanguins qui jouent leur rôle dans l'albuminurie. R. Weekers estime au contraire que le facteur sanguin n'intervient pas.

Acidose. — L'*acidose* a été signalée par Mc Nider en 1914, au cours de la néphrite uranique ; Goto, Karsner, Reimann et Brooks confirment le fait. Nuzum et Rothschild, en 1923, considèrent l'abaissement de la réserve alcaline comme un fait caractéristique de la néphrite uranique ; Mac Nider et Prybil insistent sur la précocité du trouble. Cette acidose, qui ne s'accompagne pas d'excrétion de corps acétoniques (Mac Nider en constate) est un trouble important du métabolisme qui survient dans les néphrites graves chez l'homme.

Il s'agit d'une acidose non gazeuse.

Quel est le mécanisme de cette acidose ? — On peut faire intervenir les facteurs suivants : *a*) *Réduction de la fonction ammoniogène du rein.* — Chez le chien, au cours de la néphrite aiguë, le rein perd en *grande partie sa fonction ammonio-sécrétoire* : il y a baisse très marquée de l'élimination ammoniacale ; le fait est d'autant plus remarquable qu'il existe à la fois de la polyurie et de l'acidose.

L. Brull, avec le rein au cou, constate que le sang néphrétique augmente nettement la formation d'ammoniaque par le rein.

L'hypoammoniurie semble bien devoir être d'origine rénale (lésions cellulaires causées par le toxique) (Roersch) (1).

b) Brull, Lambert et Roersch (2) constatent qu'il y a accroissement d'excrétion des éléments minéraux portant davantage sur les acides que sur les bases, et augmentation du débit des acides organiques. Donc l'acidose n'est pas explicable simplement par une diminution d'excrétion d'acides par le rein, mais *paraît dû à une surcharge d'acides de l'organisme.*

Utilisant son procédé de rein au cou, L. Brull et Roersch montrent que le complexe donneur néphrétique + rein sain aboutit à une excrétion considérablement accrue d'acides organiques.

Il y a donc, dit L. Brull (3) accumulation, « véritable submersion de l'organisme » *des radicaux acides dans le sang*, les acides minéraux jouant un rôle accessoire ; ce sont surtout des radicaux organiques, ces

(1) *Arch. Int. Phys.*, février 1935, vol. XL, fasc. 3, p. 329.
(2) *Soc. biol.*, 16 décembre 1933, t. CXV, p. 182 ; *Arch. Int. Phys.*, février 1937.
(3) *Soc. biol.*, 26 janvier 1935, t. CXVIII, p. 81.

acides organiques provenant vraisemblablement d'une désintégration protéique causée par l'intoxication uranique.

Cette acidose est donc tributaire d'une accumulation de radicaux minéraux et surtout *organiques*.

Il y faudrait joindre :

a) Une atteinte profonde de l'ammoniogénèse rénale purement locale ;

b) Une diminution de la capacité du rein d'élimination des acides que Roersch juge très probable.

Cette acidose non gazeuse n'est pas influencée par l'insuline (L. Brull et Hairs) (1).

Polonowski admet que dans la néphrite uranique, il y a diminution de l'ammoniurie, par contre l'ammoniophanérèse reste intacte.

Glycosurie. — Elle est un signe spécial de l'intoxication uranique. On sait combien peu les néphritiques chez l'homme s'accompagnent de glycosurie et d'hyperglycémie. Leconte, en 1854, a noté cette glycosurie qui peut dépasser 20 grammes. Cette glycosurie ne s'accompagne pas d'hyperglycémie (Lépine et Boulud, 1904 ; Franck, 1913) ; Garnier et Marek notent même au moment de la mort de l'hypoglycémie qui jouerait pour eux un rôle important dans le déterminisme des accidents.

a) *Origine rénale* de la glycosurie.

L. Brull, en 1933 (2), démontre l'origine rénale de la glycosurie par les deux expériences suivantes :

1° Des reins néphrétiques transportés au cou d'un donneur normal et irrigués par le sang de celui-ci fournissent du sucre. Bien entendu, il faut éliminer les cas où l'urane n'est pas encore éliminée du rein ; or l'urane disparaît du sang rapidement et se répartit dans les différents tissus (premières heures) ;

2° Le sang néphrétique ne transmet pas le pouvoir d'éliminer du sucre à des reins normaux (L. Brull et Fanielle).

3° Le rein néphrétique irrigué par du sang normal excrète du sucre (Weekers).

La glycosurie uranique est donc essentiellement dépendante de la *lésion rénale*.

Le nitrate d'urane abaisse le seuil d'excrétion du glucose ; la chute pourrait être considérable et le seuil d'élimination du glucose peut être abaissé au-dessous de 0,67 par litre.

Injecté en fortes quantités, l'urane abolit la diurèse et son action sur le seuil ne peut être étudiée.

La phlorizine a une action plus grande car la glycosurie d'un néphré-

(1) *Soc. biol.*, 30 mars 1935, t. CXVIII, p. 1630.

(2) *Arch. Mal. des reins et génito-urinaires*, 1935, t. IX, n° 1 ; — Roger Weekers, *Arch. Int. de Pharm. et de Thérap.*, 15 décembre 1936.

tique uranique, préalablement diminuée par l'action hypoglycémiante de l'insuline, se relève à nouveau considérablement sous l'action de la phlorizine.

b) L'action de l'insuline sur le sucre sanguin n'est pas modifiée chez le néphrétique uranique, de même le nitrate d'urane ne modifie ni l'hypoglycémie, ni l'hypophosphatémie consécutive à l'injection d'insuline.

c) Le rôle du foie a été admis par certains auteurs.

Mauriac et Traissac admettent que dans cette glycosurie uranique deux éléments interviennent : un élément rénal : abaissement du seuil, diabète rénal ; un élément hépatique : défaut de fixation du sucre au niveau du foie.

Weekers, dans des expériences qui ne sont pas à l'abri de toute critique, car il ne dose pas le glycogène de ses animaux avant l'expérience, mais se contente de lots d'animaux avec des moyennes (méthode dont Rathery et Kourilsky ont montré les inconvénients), arrive à cette conclusion qu'il y a une baisse légère en glycogène du foie, mais que le pouvoir glycopexique du foie n'est pas atteint ou du moins n'est que très légèrement diminué.

En réalité on doit admettre, dit Weekers, que la glycosurie uranique est d'origine rénale ; il existe une lésion rénale, l'urane se concentrant dès les premières heures au niveau du rein (Eitel, Jones Goslin).

Il n'en reste pas moins que cette lésion rénale doit être très spéciale, car la glycosurie est un phénomène très rare dans les néphrites en général.

La glycolyse sanguine est légèrement ralentie sans être inhibée par le nitrate d'urane.

Phosphaturie. — Il existe une phosphaturie abondante *pendant les premières heures de la néphrite uranique* : cette augmentation n'est que passagère, elle est bientôt suivie d'une diminution (Hendrix et Bodansky, 1924 ; Brull).

Cette augmentation de la phosphaturie n'est pas due à une élévation du phosphore sanguin.

Par circulation croisée, Brull et Roersch, Weekers montrent que les modifications sanguines sont sans effet sur l'excrétion du phosphore par le rein.

L'urane agirait donc en abaissant le seuil du phosphore : le mécanisme du phénomène reste inconnu.

L'effet de l'injection est très précoce et immédiat, alors que les autres modifications sanguines (réserve alcaline, urée) sont progressives et *tardives*.

Les œdèmes et la rétention chlorurée. — La néphrite uranique ne s'accompagne pas d'œdème ; c'est le type non pas de la néphrite avec rétention aqueuse et trouble de la sécrétion chlorurée, mais de la

néphrite *sèche* avec rétention azotée. Chez le chien, l'urane ne fait pas de rétention chlorurée, la chlorurie est toujours normale (Mauriac). Van Caulaert et Petrequin ont décrit par contre de l'hypochlorurie avec parfois chloropexie tissulaire.

Dikson n'a pu obtenir d'œdème spontané qu'une fois sur seize. On a essayé cependant de provoquer des œdèmes en cas de néphrite uranique. Certains auteurs y ont réussi, mais exceptionnellement et en utilisant des techniques spéciales.

Richter, Giorgopoulos, Heinecke et Meyerstein ont réussi à provoquer l'œdème expérimental en faisant ingérer aux animaux soit de l'eau, soit de l'eau salée ; ils déterminent ainsi des épanchements au niveau des séreuses qu'ils feraient dépendre non de la lésion rénale, mais de l'altération des capillaires.

Mauriac et Aubel, en 1926 et 1927, ont repris la question.

En cas de néphrite aiguë, ils ont pu obtenir au moment de la mort, le cinquième ou le septième jour, des épanchements abondants dans les séreuses et dans les masses musculaires, en particulier dans la région lombaire. Ce n'est que très rarement que l'œdème se localiserait dans le tissu cellulaire sous-cutané ; dans ce cas les séreuses ne présenteraient pas d'épanchement.

Ils utilisaient une technique particulière. Les animaux recevaient une dose unique et massive de 7 milligrammes de nitrate d'urane, puis on leur faisait absorber par sondage gastrique 0 gr. 8 de Na à l'état de sel de soude dans 20, 40 ou 80 centimètres cubes d'eau.

En cas de néphrite chronique, les auteurs précédents n'ont jamais pu provoquer d'œdème.

Govaerts reprit les expériences de Mauriac et Aubel ; il constate une diminution de la teneur en protéine du sang et un abaissement de la pression osmotique et il conclut : 1° que les épanchements observés ne sont pas nécessairement subordonnés à une rétention de chlorure de sodium, puisqu'ils apparaissent ainsi chez les animaux qui absorbent de l'eau pure et non de l'eau salée ; 2° que la rétention d'eau dans l'organisme n'est pas une condition indispensable à la formation de ces épanchements puisqu'ils ont apparu, quoique de façon moins considérable, chez des animaux qui ont uriné plus qu'ils n'ont ingéré d'eau pure.

La pression osmotique des protéines est diminuée et égale dans le liquide épanché et dans le sang.

L'œdème serait ainsi surtout conditionné par la diminution et la différence de pression osmotique des protéines entre le sang et le milieu interstitiel : la teneur des protéines s'abaisserait dans le sang, surtout la sérine, et s'élèverait dans le liquide épanché.

Mauriac et Servantie ont étudié à leur tour les modifications des protéines sanguines chez le lapin au cours de la néphrite aiguë avec ou sans œdème. Ils ont observé une hypoprotéinémie plus ou moins accu-

sée avec abaissement portant surtout sur la sérine, mais sans inversion du rapport $\frac{S}{G}$; mais cette hypoprotéinémie s'observe aussi bien dans la néphrite sèche que dans la néphrite hydropigène.

Ces différentes recherches expérimentales sur la néphrite uranique sont intéressantes car elles touchent à toute une série de points de la physiologie pathologique des néphrites que nous ne pouvons pas aborder ici.

Tension artérielle. — Dominguez n'a réalisé que d'une façon inconstante l'hypertension.

On peut, dans la néphrite uranique, résumer la physiologie pathologique générale des troubles constatés de la façon suivante :

a) Pour Mac Nider, l'acidose est primitive et due à l'intoxication générale ; l'atteinte du rein est secondaire.

Cette théorie n'est généralement pas admise.

b) Pour Mauriac et Traissac, il y a bien néphrite primitive, mais cette néphrite n'est en réalité qu'une hépatonéphrite. Des études de Traissac il semble qu'il faille admettre une lésion primitive du rein, celle du foie ne survient que secondairement. Il s'agirait alors d'une néphrite compliquée secondairement de lésions hépatiques et non d'une hépatonéphrite.

c) Le rôle du rein est primordial. Cette théorie découle des expériences de Brull et de ses élèves.

Binet et Rathery ont montré qu'il existait dans le sang du néphrétique uranique des substances capables de léser l'autre rein. En utilisant l'anastomose du rein au cou, ils ont montré qu'un sang de chien normal perfusant un rein néphrétique cause des altérations du rein opposé (hémorragie intertubulaire et glomérulaire, cytolyse peu élevée), alors que le sang d'un chien normal perfusant un rein normal n'en provoque pas ; c'est donc le rein altéré par l'urane qui donne au sang qui le traverse son pouvoir lésionnel.

L'objection qu'on pourrait faire c'est que le nitrate d'urane persiste dans le rein du chien qui a fourni le rein transfusé. En réalité, l'expérience a été effectuée un long temps après la dernière injection de nitrate d'urane.

LITHIASE RÉNALE EXPÉRIMENTALE

L'oxalémie a fait l'objet de recherches importantes, notamment au point de vue expérimental. Loeper, P. Soulié et J. Tonnet admettent que l'acide oxalique se fait dans l'organisme aux dépens des glucides (Schaffer et Friedmann, Girard). On devrait dans l'intoxication oxalique distinguer la lithiase oxalique et les néphrites sans lithiase ni oxalurie.

J. Pohl, P. Mayer, Page, Kestens et Mulinos, Beck, Braun et Cart-

land, montrent la toxicité des glycols (particulièrement éthylène-glycol, diéthylène-glycol).

M. Chiray, L. Justin-Besançon, Dieryck et Debray reproduisent avec des glycols des lésions types de néphrite aiguë sans lithiase, des lésions de néphrite chronique avec ou sans lithiase, enfin de la lithiase sans néphrite.

En dehors du fait de la toxicité du glycol, il faut retenir la possibilité de créer expérimentalement une lithiase rénale. L'acide oxalique endogène pourrait fort bien réaliser de la lithiase par transformation des glycols en acide oxalique, mais le rein oxyderait certains glycols et ce seraient les substances intermédiaires du métabolisme des glycols qui seraient toxiques pour le rein et causeraient des néphrites. Une partie de l'oxydation du glycol se produit au niveau même du rein.

LE REIN DANS L'INANITION, LA CARENCE ET L'AVITAMINOSE

INANITION

On observe les mêmes résultats que l'inanition totale soit avec ou sans ingestion d'eau (C. M. Jackson).

Poids du rein. — La perte du poids du rein pendant le jeune est sensible, mais cependant elle est très variable suivant les sujets. En général elle est toujours inférieure proportionnellement à la perte pondérale du corps.

Si la sous-alimentation a lieu pendant la grossesse, les reins de fœtus atteignent un poids moyen de 6 o/o au-dessous du poids normal (Barry). Chez les rats très sous-alimentés de la naissance à 16 jours, les reins ont un poids de 90 o/o inférieur à la normale ; lorsque les rats sont sous-alimentés de la naissance à l'âge de 6 semaines, le poids moyen des reins n'est que de 38 o/o inférieur au poids normal moyen (Stewart).

Chez les rats adultes soumis à un régime d'inanition, soit chronique, soit passager, les reins ont perdu autour de 26 o/o de leur poids, alors que le corps aurait perdu entre 32 et 36 o/o.

La composition du tissu rénal varie durant le jeûne ; A. Mayer et Schaeffer ont montré que les acides gras diminuent ; quant au cholestérol et au phosphore lipoïdique, les variations sont trop individuelles pour être systématisées.

Lésions histologiques. — Jackson a décrit des lésions portant principalement sur les tubes contournés. Il décrit un œdème diffus, puis une cytolyse protoplasmique du deuxième degré, facile à lire sur la photographie des coupes histologiques reproduites dans son ouvrage. Enfin, dans un dernier stade, il y aurait caryolyse et pycnose du noyau.

Les glomérules paraissent intacts ou peu touchés (Jackson).

Il y a arrêt de développement des corpuscules rénaux chez le rat nouveau-né sous-alimenté, mais, chez les animaux jeunes surtout, les lésions rénales provoquées par l'inanition sont rapidement réparées par une réalimentation appropriée.

INANITION PARTIELLE ET CARENCE

Carence en protéines. — Winters, Smith, Mendel ont trouvé une augmentation de 55 o/o du poids des reins chez de jeunes rats soumis 40 jours à un régime « inadéquat » en protéines.

Wang, Huddlestun, Saphir (1) ont constaté que le poids des reins était proportionnel au poids du corps chez les jeunes rats soumis à des régimes pauvres en protides. La seule particularité des reins serait d'être « cloudy swelling ».

La plasmaphorèse (Leiter, Barker, Kirk) qui n'est qu'une carence d'albumine par abaissement du taux protéinique du sérum, provoque de l'œdème, et également des lésions de cytolyse tubulaire nette sans altération des glomérules.

L'ingestion pendant 20 jours d'un régime riche en protides fait augmenter le poids du rein.

Carence en lipides. — Les régimes trop pauvres en graisses provoquent de l'hématurie et de la lithiase urinaire (Mac Amis, Anderson et Mendel (2)) ; les reins étaient macroscopiquement lésés. Burr et Burr décrivent également de l'hématurie ; à l'autopsie les reins paraissent gros (jusqu'à 20 o/o au-dessus de la normale ; à l'examen histologique on constatait des modifications dégénératives (graisseuse et calcaire) de la zone médullaire.

Parfois la muqueuse du bassinet et celle de l'uretère sont en état d'intense prolifération (3).

Carence minérale. Schultz a constaté que chez les rats maintenus à un poids constant, 45 grammes pendant 40 jours, avec un régime normal mais carencé en NaCl, les reins augmentent de poids dans une proportion de 63 o/o alors que chez les témoins l'augmentation de poids était seulement de 14 o/o. Pas d'altération histologique.

On peut, chez certains sujets, déterminer des poussées d'albuminurie par le régime déchloruré strict prolongé (Castaigne et Rathery). Les mêmes auteurs ont montré le rôle *in vitro* de l'osmonocivité sur le rein ; Achard et Paisseau ont décrit les altérations rénales relevant *in vivo* de cette osmonocivité.

Un excès de phosphore inorganique au régime du rat blanc provoque des lésions médullaires du rein (Mc Kay et Oliver).

(1) *Proc. XIIIe Int. Physiol. Congr. Am. J. Assoc.*, t. XC, pp. 550-551.

(2) *J. Biol. Chem.*, t. LXXXII, pp. 247-262.

(3) On peut se demander si l'avitaminose ne jouerait pas un rôle prépondérant (voir plus loin).

Carence en eau. — Les reins sont très atteints. Kudo note chez les rats jeunes une augmentation du rein de 35 à 65 o/o.

Pernice et Scagliosi ont décrit chez le chien et le poulet des lésions dégénératives intenses des glomérules et des tubules, avec de fortes hémorragies glomérulaires et tubulaires.

Garofennu et Derevici constatent, chez le chien privé de boisson, que les capillaires glomérulaires sont dilatés et qu'il existe des lésions corticales parfois avancées.

Kramar (1), puis Kramar et Kovacs ont fait une étude très importante sur l'état rénal des jeunes chiens avec régime sec (lait concentré) ; ils ont noté de la glycosurie, de l'albuminurie, de la cylindrurie avec des lésions rénales au niveau des tubes droits (hyperémie) et de l'infiltration graisseuse au niveau des tubes contournés.

Cette privation d'eau favorise l'infection rénale (Schiff et Bayer, Aron).

AVITAMINOSES

Régime déséquilibré. — Une ration déséquilibrée peut être à l'origine de troubles rénaux importants et même de lésions rénales.

Carence en vitamines. — Vitamine A. — Jackson décrit une néphrite *spontanée* qui survint en épidémie ; il existait une néphrite interstitielle avec des infiltrations lymphocytaires et des dégénérescences tubulaires.

Osborne et Mendel ont décrit de la lithiase vésicale ou rénale (10 o/o des rats carencés étaient *lithiasiques*).

Fujimaki et Mc Carrison, Van Leersum, Perlmann et Weber, Tyson et Smith (2), ont fait la même constatation. Van Leersum décrit une imprégnation calcaire des cellules épithéliales du rein.

Mouriquand (3) insiste sur l'importance de la lithiase qui est phosphatique et sur la kératinisation des cellules de l'appareil urinaire, ainsi que sur l'action de foyers d'infection associés à la lithiase, favorisés par l'avitaminose A.

Vitamine B. — On a observé dans le béribéri de l'homme une dégénérescence variable comme étendue du parenchyme rénal.

Kepler, Moore et Brody, Scott et Hermann, Bernard, Bablet et Guillerm notent de l'albuminurie, de l'hématurie. On trouve des lésions rénales, hémorragies, même œdèmes.

La *Vitamine B* a été démembrée et on décrit de multiples vitamines.

(1) *Deutsch. Med. Woch.*, t. LIV, pp. 1046-1047.
(2) *Am. J. Pathol.*, t. V, pp. 57-69.
(3) *Congrès Évian*, 1938.

La vitamine B_1 provoquerait le béribéri expérimental. Or, on a décrit dans ce dernier des lésions portant sur les tubules, véritables néphroses d'après la classification des auteurs allemands. En réalité les rapports entre l'œdème du béribéri et l'état des reins ont été jusqu'ici assez mal précisés ; il est probable que la sclérose rénale intervient pour une part au moins (Mouriquand) dans leur genèse. Certains auteurs font du facteur thermostable B_2 (lacto-flavine) le facteur antipellagreux. Roubitschek a décrit une néphrite de la pellagre. Findlay ne retrouve chez le rat pellagreux que des lésions comparables à l'inanition, opinion qui n'est pas en général admise.

Vitamine C. — *a) Albuminurie-hématurie.* — Hess note la fréquence de l'atteinte du système urinaire dans le scorbut : hématurie, oligurie, albuminurie, pyurie. Les altérations glomérulaires seraient rares et il s'agirait ordinairement de lésions tubulaires ou interstitielles. Or on sait que la dégénérescence endothéliale est regardée comme caractéristique dans le scorbut, ce qui rend tout particulièrement intéressante la rareté des lésions glomérulaires.

Bessesen note une augmentation de poids du rein chez le cobaye scorbutique pouvant s'élever à 58 o/o.

Meyer et Mac Cormik décrivent une dégénérescence graisseuse de l'épithélium rénal. Murata une calcification métastatique et Hojer une atrophie rénale associée à la dégénérescence calcaire. Mouriquand ne trouve pas de lésions importantes des reins chez des cobayes incomplètement guéris par le traitement antiscorbutique.

Mme Randoin a montré que dans le scorbut la teneur en eau et en Cl s'élève dans le rein.

Armentano et Beutsath, Brulé, Hillemand et Goubé, décrivent de l'hémoglobinurie. Koranyi et Beutsath ont signalé que certaines hématuries essentielles étaient sensibles à l'action de l'acide ascorbique.

Szent-Györgyi pense au contraire que beaucoup d'hématuries non sensibles à l'acide ascorbique sont améliorées par la citrine (flavanone), extrait du citron. Cette citrine serait une vitamine P chargée de la nutrition des capillaires.

On a décrit enfin une vitamine K (dans l'alfa) agissant sur la coagulation du sang.

b) Néphrites. — Mouriquand note qu'on a trouvé dans cette avitaminose des néphrites aiguës véritables et même de la sclérose rénale (Opitz, Mouriquand et Edel). L'infection surajoutée joue peut-être un rôle.

On a étudié dans ces derniers temps le rôle du rein comme facteur d'élimination d'acide ascorbique. Giroud a montré que le rein fixait l'acide ascorbique mais qu'il l'éliminait très rapidement. Pour Leblond, l'acide ascorbique filtre au niveau des glomérules et est réabsorbé ou fixé par les tubules.

La quantité d'acide ascorbique exprimée en milligrammes pour 1 gramme de tissu frais serait de 0,05 à 0,19 suivant les espèces animales.

VITAMINE D. — Wohlauer ne constate rien d'important dans le système rénal en cas de rachitisme.

Jackson et Carleton dans le rachitisme expérimental du rat blanc ont trouvé 42 à 48 o/o des reins avec un poids supérieur à la moyenne.

Le *rachitisme rénal* est une affection fort curieuse où s'associent des lésions très graves de néphrite à celles de déformations osseuses variées. S'agit-il de véritable rachitisme. La lésion rénale n'intervient-elle pas pour créer ces dystrophies osseuses, on n'est pas encore fixé sur ce point (Th. Mlle Jammet).

Mouriquand insiste avec juste raison sur la rareté des avitaminoses pures et la fréquence des troubles nerveux : carence, troubles hormonaux, avitaminoses. La néphrose lipoïdique vraie d'Epstein, relève d'un trouble du métabolisme protido-lipidique, due à une insuffisance thyroïdienne mais pouvant dépendre également de carence (H. Ribadeau-Dumas, Max Lévy et Chabrun, Harvier) et d'avitaminoses associées. Il décrit également des paravitaminoses et des dystrophies inapparentes. Une avitaminose en apparence guérie spontanément provoque des lésions conjonctives ou autres pouvant siéger sur le rein et qui restent incurables au traitement vitaminique.

EXCRÉTION DE L'URINE

PAR

Ch. DUBOIS
Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lille

et

G. BIZARD
Assistant de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lille

L'urine, formée par le rein, vient sourdre d'une manière continue, quoique en quantité variable, par les orifices de l'area cribrosa, au sommet des pyramides de Malpighi ; elle pénètre ainsi dans les petits calices, les grands calices et le bassinet. De là, elle passe à travers l'uretère pour gagner la vessie, où elle s'accumule ; elle est enfin expulsée périodiquement au dehors par le canal urétral, dans l'acte de la miction.

BASSINET ET URETÈRE

Le bassinet, formé par la réunion des grands calices, résultant eux-mêmes de la fusion des petits calices, représente la partie supérieure de l'uretère, dilatée en forme d'entonnoir. Le conduit urétéral qui lui fait suite, s'étend jusqu'au bas-fond de la vessie : il commence au niveau d'un léger rétrécissement (collet de l'uretère) qui marque le point de jonction de son extrémité supérieure avec le bassinet ; à son extrémité inférieure, il traverse obliquement la paroi musculaire de la vessie (portion intramurale), se continue sous la muqueuse en un trajet plus ou moins long (portion intravésicale) et s'ouvre dans la cavité au niveau du méat urétéral. L'entrée de la portion intramurale et le méat sont deux points rétrécis entre lesquels existe une dilatation de 3 à 4 millimètres de diamètre : c'est l'ampoule (Alksne).

Les calices, le bassinet et l'uretère sont constitués par trois couches

distinctes, une externe ou adventice, une moyenne de nature musculaire, une interne muqueuse, recouverte d'un épithélium stratifié. Au niveau de l'uretère la couche musculaire, la plus intéressante au point de vue physiologique, a une épaisseur de 3 à 5 millimètres et représente la moitié, et plus, du diamètre de la paroi. Il est généralement admis que cette couche musculaire est décomposable en trois couches plus ou moins distinctes : une circulaire, de beaucoup la plus importante, entre deux couches longitudinales dont l'externe, la moins développée et formée seulement de faisceaux isolés, fait défaut dans la partie supérieure de l'uretère (Disse).

En s'engageant dans la paroi vésicale, l'uretère garde son individualité : la muqueuse se continue directement avec celle de la vessie à la partie inférieure du méat urétéral ; à la partie supérieure, elle forme un repli à bord tranchant, la valvule urétérale, plus ou moins développée suivant les sujets. Les couches musculaires longitudinale externe et circulaire se terminent au point où le conduit aborde la vessie, et la longitudinale interne continue seule, nettement séparée par du tissu conjonctif de la musculature vésicale, pour aller se perdre dans la muqueuse qui entoure le méat urétéral et dans la valvule.

Nerfs du bassinet et de l'uretère. — Les nerfs du bassinet et de l'uretère sont fournis par les plexus rénal, spermatique et hypogastrique du sympathique. Le premier innerve le bassinet et la moitié supérieure de la portion abdominale, le second la moitié inférieure de cette portion, le troisième le segment pelvien qui reçoit, d'autre part, des filets provenant du parasympathique pelvien. Les fibres nerveuses, les unes myélinisées, les autres dépourvues de myéline, accompagnent les vaisseaux pour former dans l'adventice un plexus fondamental, dans lequel se trouvent de nombreux ganglions, plus volumineux vers les extrémités qu'à la partie moyenne de l'organe. De ce plexus fondamental se détachent des filets nerveux qui se rendent à la couche musculaire, mais la question de savoir si, dans cette couche, il existe (Dogiel, Protopopow) ou non (Engelmann) des ganglions nerveux, n'est pas résolue, malgré les recherches de nombreux auteurs : les travaux les plus récents de Westenhöfer et Wassink, de Hryntschak (1), qui a examiné de nombreuses séries de coupes pratiquées sur des uretères d'homme, de chat, de chien et de porc, sont en faveur de l'opinion d'Engelmann que la muqueuse et la musculature du bassinet et de l'uretère dans ses deux tiers supérieurs sont totalement dépourvues de ganglions. Satani a confirmé l'existence d'un plexus fondamental dans l'adventice et décrit un autre réseau sous-muqueux : d'après lui ces deux plexus s'anastomosent en traversant la couche musculaire, mais aucune fibrille nerveuse ne se termine entre les fibres musculaires.

(1) Hryntschak. *Zeits. f. Urol. Chir.*, 24 décembre 1924, t. XVI.

PHYSIOLOGIE DU BASSINET ET DE L'URETÈRE

Le bassinet, avec ses calices, et l'uretère constituent un système musculaire à fibres lisses, dont les contractions rythmiques assurent le passage de l'urine du rein jusqu'à la vessie. Ces contractions revêtent la forme d'ondes péristaltiques qui commencent au bassinet, peut-être même au niveau des calices, se propagent tout le long de l'uretère, et se terminent à l'embouchure de ce conduit dans la vessie. Le péristaltisme du système pyélo-urétéral a pour but de pousser l'urine vers la vessie et aussi, pour certains auteurs, d'exercer une aspiration sur le liquide contenu dans les tubes urinifères. La progression de l'urine est également assurée en partie par la vis a tergo.

Méthodes d'examen des mouvements du bassinet et de l'uretère. — Pour étudier les mouvements du bassinet et de l'uretère, plusieurs méthodes ont été utilisées : l'examen direct de l'organe *in situ* (Donders, Vulpian, Engelmann, Ranvier, Protopopow, etc.) ou isolé de l'organisme (Sokoloff et Luchsinger), l'inscription des variations de la pression de l'urine dans le bassinet et dans l'uretère (Henderson, Lucas, Beresnegowsky) ; on a également enregistré les contractions de l'uretère séparé de l'organisme et maintenu en survie dans un liquide approprié : contractions des fibres longitudinales (Lina Stern), des fibres circulaires sur des anneaux urétéraux (Macht) (1), des fibres longitudinales et circulaires (Pentimalli (2), L. Binet et Stoicesco) (3). Les expériences ont été réalisées sur l'uretère de nombreux mammifères : chien, chat, lapin, cheval, cobaye, mouton, porc, rat. Il existe également quelques observations faites chez l'homme au cours d'interventions chirurgicales, et sur le bassinet des reins néphrectomisés. Les mouvements du bassinet ont été récemment l'objet d'une étude spéciale, chez l'homme, de Legueu et ses élèves Fey et Truchot, au moyen de la pyéloscopie et de la pyélographie. Il est possible aussi d'observer les contractions péristaltiques du méat urétéral sur des vessies exstrophiques ou par l'examen cystoscopique.

Trattner a réussi à inscrire les contractions urétérales chez l'homme à l'aide d'un manomètre relié à une sonde urétérale.

Enfin les courants d'action de l'uretère ont été étudiés par Orbeli et Brucke, Bun-Ichi-Hasana, Luisada et Fasiani, Paladini, Mingers (4) ;

(1) Macht. *Journ. of Urology*, 1917, t. I, p. 97.

(2) Pentimalli. *Lo Sperimentale*, 1924, t. LXXVIII, fasc. IV-V, p. 457.

(3) L. Binet et Stoicesco. *Archives urologiques de la clinique de Necker*, 1931, t. VII, fasc. 1.

(4) Mingers. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. CXXIII, pp. 107-109.

ce dernier auteur, enregistrant simultanément les variations électriques en quatre points différents de l'uretère (polygraphie cathodique), a pu suivre la propagation de l'onde de contraction du bassinet jusqu'à la vessie.

Description des mouvements du bassinet et de l'uretère. — D'après Lucas, le bassinet présente surtout des oscillations petites et fréquentes. Legueu (1), qui a étudié le mode et la durée de l'évacuation du bassinet, a observé également de petites contractions en masse de faible amplitude, de rythme court et rapide, et en outre des contractions partielles qui évacuent par bouchées le contenu du bassinet vers l'uretère, à la vitesse moyenne de 5 à 6 par minute. L'évacuation du bassinet, chez les sujets normaux, dure de 2 à 10 minutes.

L'uretère observé *in situ* chez le lapin (Engelmann) présente des ondes de contraction qui le parcourent du bassinet à la vessie : sur l'organe mis à nu sur une faible étendue, on voit d'abord un léger gonflement sur une longueur de 2 à 5 millimètres, provoqué par le passage de l'urine, poussée vers la vessie par la contraction de la partie de l'uretère située immédiatement au-dessus du point dilaté ; en même temps le conduit se déplace légèrement vers le rein.

A la dilatation succède une contraction qui progresse vers la vessie : l'uretère s'amincit, prend la forme d'un cordon arrondi et pâlit complètement par suite de la compression de ses vaisseaux. Le relâchement qui s'observe ensuite est marqué par le retour de la coloration rosée de l'organe, qui reprend en même temps sa position primitive.

Engelmann, comparant les mouvements de l'uretère à la révolution cardiaque, décompose l'onde péristaltique en trois parties :

1° *Systole*, du début de la contraction jusqu'au relâchement ;

2° *Diastole*, du début du relâchement jusqu'au retour à la forme primitive ;

3° *Pause*, de la fin de la diastole au début de la systole suivante.

L'amplitude, la vitesse et la fréquence des contractions varient suivant l'espèce animale, et chez un même animal suivant le degré d'excitabilité et de conductibilité de la musculature urétérale au moment de l'observation : l'amplitude est d'ordinaire plus grande dans le tiers moyen de l'uretère. Chez le chien, L. Binet et Stoicesco ont constaté que le tiers inférieur de l'uretère donne, à longueur égale, des contractions généralement plus fortes que le tiers supérieur ou le tiers moyen. La vitesse évaluée à 20 à 30 millimètres par seconde chez le lapin par Engelmann, n'est pas la même dans les divers segments : Graves et Davidoff (2) ont, en effet, trouvé 18 mm. 3 par seconde dans le tiers supérieur, 15 mm. 4 dans le tiers moyen et 13 mm. 3 dans le tiers inférieur.

(1) LEGUEU. *C. R. Assoc. franç. Urol.*, XXVIe Congrès, Paris, 1926, p. 326.
(2) GRAVES et DAVIDOFF. *Journ. of Urology*, septembre 1923, t. X, n° 3, p. 185.

A l'examen du méat urétéral au cystoscope, on constate d'abord un soulèvement du bourrelet muqueux dans lequel se termine la couche musculaire longitudinale interne de l'uretère ; ce soulèvement est dû à la contraction de la portion intravésicale ou sous-muqueuse du conduit urétéral, et l'onde péristaltique qui lui correspond est parfaitement visible sous la muqueuse vésicale dans les cas où cette portion sous-muqueuse est anormalement longue. Puis le méat, en forme de fente dans sa position de repos, s'ouvre et devient circulaire, et un tourbillon d'urine fait irruption dans le liquide qui remplit la vessie ; puis le méat se ferme, devient punctiforme, et reprend enfin sa forme et sa position de repos après 1 à 2 secondes.

L'état de réplétion ou de vacuité de la vessie est sans influence sur les contractions des deux tiers supérieurs de l'uretère. Par contre, la mise en tension rapide de la vessie provoque une accélération du rythme des contractions du tiers inférieur (Conradt).

L'onde péristaltique peut donc être suivie à partir du bassinet et tout le long de l'uretère jusqu'à l'abouchement de ce dernier dans la vessie. Elle doit prendre naissance plus haut que le bassinet, vraisemblablement au niveau des calices : lorsqu'en effet un cathéter urétéral est introduit jusque dans un calice, on constate par l'orifice externe du cathéter un écoulement goutte à goutte périodique, et non continu, ce qui paraît bien traduire les contractions des parois de ce calice.

L'étude des variations électriques qui accompagnent l'activité contractile de l'uretère a permis d'arriver à d'intéressantes conclusions : les courants dérivés de la couche musculaire circulaire sont plus intenses que les courants qui proviennent de la couche longitudinale ; de même l'amplitude des courbes électriques est plus grande dans la région voisine de la vessie (Bun-Ichi-Hasana).

Mingers, avec sa méthode de polygraphie cathodique, a mis en évidence deux aspects de l'activité de l'uretère : l'onde péristaltique, née dans le bassinet, se propage toujours jusqu'à la vessie mais cette onde est susceptible de subir des variations locales d'amplitude, de se renforcer ou de se réduire selon les nécessités locales.

Dans sa traversée du système pyélo-urétéral, l'urine est soumise à une certaine pression qui, assez faible dans le bassinet, augmente peu à peu et atteint son maximum dans la région intramurale de l'uretère (Trattner) (1), où elle est supérieure à celle qui existe dans la vessie. L'onde de contraction fait monter la pression intra-urétérale d'une quantité variable suivant l'espèce animale. Beresnegowski a enregistré chez une femme, au moment de la contraction, 21 millimètres de mercure à droite et 27 millimètres à gauche.

Les petites oscillations observées par divers auteurs, à côté des ondes péristaltiques, sur le bassinet et sur l'uretère présentent une certaine analogie avec les mouvements pendulaires de l'intestin, et il semble bien qu'elles ne jouent aucun rôle dans la progression de l'urine.

(1) Trattner. *Journ. of Urology*, mai 1924, t. XI.

Origine et causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère. — L'uretère isolé de l'organisme est animé de mouvements péristaltiques tout à fait comparables à ceux que l'on observe sur l'organe *in situ* ; si on divise l'uretère en plusieurs segments par des sections transversales, on observe que tous ces segments continuent, chacun pour son compte, à se contracter rythmiquement et spontanément, toujours dans le sens péristaltique, soit d'une manière synchrone, soit avec un rythme différent pour chaque segment (Engelmann, Stern). L'uretère est donc un organe doué, comme le cœur, de propriétés rythmiques et automatiques. Comme pour le cœur, la question s'est posée de savoir quelles étaient l'origine et les causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère : le rythme, tout le monde, ou presque, l'admet, est une propriété du tissu musculaire ; pour expliquer l'automatisme, on se trouve, comme pour le cœur, en présence de deux théories : myogène avec Engelmann, neurogène avec Protopopow.

Pour Engelmann, l'automatisme urétéral est une propriété de la fibre musculaire lisse, et les mouvements se propagent d'une cellule musculaire à l'autre sans participation de cellules ganglionnaires ou de fibres nerveuses. Parmi les faits sur lesquels Engelmann base son opinion, ceux qui paraissent les plus convaincants sont les suivants : l'uretère ne possède qu'une seule fibre nerveuse pour 25 à 50 fibres musculaires ; il n'est pourvu de cellules ganglionnaires que dans son tiers inférieur, alors que les mouvements péristaltiques s'observent en tous les points de l'organe ; l'excitation mécanique soit de l'adventice avec ses nerfs et ses ganglions, soit de la muqueuse, ne provoque pas de contractions si la couche musculaire n'est pas excitée en même temps.

Pour Protopopow, il existe des nerfs, des cellules nerveuses et des ganglions dans toutes les couches de l'uretère, et les mouvements de l'organe sont de nature réflexe.

Il n'est pas possible de développer ici tous les arguments invoqués en faveur de l'une ou l'autre théorie. On se contentera de donner les résultats de recherches récentes.

Boulet (1), au laboratoire de Wertheimer, a montré, sur l'uretère isolé, que le $BaCl^2$ accélère les mouvements de l'organe ou les provoque quand ils n'existent pas spontanément ; le chloral les arrête. Quand l'uretère est ainsi paralysé, il répond encore très bien à l'excitation mécanique ou électrique, et il suffit pour réveiller son activité d'ajouter du $BaCl^2$ dans la solution dans laquelle il a été intoxiqué. Le chloral, d'après l'opinion généralement admise, serait un poison spécifique des ganglions nerveux : son action paralysante sur l'uretère tendrait donc à prouver que c'est bien l'appareil nerveux ganglionnaire intrinsèque qui tient sous sa dépendance les mouvements rythmiques de cet organe. Satani (2) divise l'uretère en trois segments : supérieur, moyen, infé-

(1) Boulet. *C. R. Société de biologie*, Paris, 1914, t. LXXVII (2), p. 355.
(2) Satani. *American Journ. of Physiology*, 1919, t. XLIX, p. 474.

rieur, sur lesquels il fait agir la nicotine : il constate que dans chacun d'eux les mouvements sont d'abord accélérés, puis paralysés. Comme ce poison exerce son action sur les ganglions du sympathique et du parasympathique, Satani conclut de ses expériences que les divers segments de l'uretère possèdent des ganglions qui commandent aux mouvements de l'organe. Les conclusions de Boulet et de Satani sont donc en faveur de la théorie neurogène.

Hryntschak, confirmant au contraire l'opinion d'Engelmann, a observé des contractions péristaltiques dans des segments d'uretère de porc totalement dépourvus de ganglions.

Le problème n'est donc pas résolu, et le serait-il, qu'il faudrait encore savoir quelle cause agit soit sur les ganglions, soit sur la fibre musculaire pour les provoquer à l'activité. Cette cause nous échappe totalement, aussi bien pour l'uretère que pour le cœur et tous les organes à fonction automatique.

L'hypothèse a été émise que des hormones d'origine rénale entretiendraient l'activité de l'uretère : elle ne repose sur aucun fait expérimental.

Facteurs qui modifient les mouvements de l'uretère. — Si la cause principale nécessaire à la « mise en train » de l'uretère nous est inconnue, il en est d'autres, dont l'action est nettement établie, qui modifient et, le plus souvent, favorisent les mouvements de l'organe.

Excitations mécaniques. — La présence d'urine dans le conduit urétéral, et, en particulier, l'augmentation de la sécrétion urinaire, accélère les mouvements et augmente leur amplitude (Mulder, Donders, Conradt). L'injection dans le bassinet de liquides divers (urine, solution de NaCl, eau distillée, esprit de vin) par une canule introduite à travers le parenchyme rénal (Protopopow) donne les mêmes résultats.

La distension mécanique de l'uretère isolé, par une solution de NaCl (Sokoloff et Luchsinger) ou par du liquide de Ringer (Pentimalli), produit d'abord une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions, au fur et à mesure que la pression s'élève : quand celle-ci atteint un certain niveau, les contractions isolées font place à des groupes de contractions (cinq, six et plus) séparés par des pauses qui durent quelques minutes. Si la pression augmente encore, on observe, par fatigue de l'organe, un arrêt des mouvements. Si on abaisse alors et progressivement la pression, les contractions réapparaissent d'abord par groupes, puis de nouveau isolées jusqu'au retour à la normale quand la pression est revenue à sa valeur primitive.

L. Binet et Stoicesco ont fait une étude très précise des effets de la distension sur la motricité de l'uretère isolé : un uretère isolé qui n'est pas soumis à une pression intérieure ne se contracte pas ou les contractions n'apparaissent que tardivement. C'est pour une distension de 10 à 20 centimètres d'eau que se produisent des contractions régu-

lières et égales qui peuvent persister pendant 2 à 3 heures. En augmentant la pression à 30 ou 40 centimètres d'eau, la régularité des contractions est moins parfaite et l'uretère se fatigue rapidement. Au-dessus de 40 centimètres d'eau, les contractions deviennent insignifiantes.

Cependant la présence d'urine dans la lumière du conduit, pas plus que sa distension, ne sont indispensables pour l'apparition des mouvements rythmiques, puisque ceux-ci existent dans l'uretère en survie, isolé suivant la méthode de L. Stern.

Excitations chimiques. — La fréquence des contractions urétérales est sous la dépendance de la nature du liquide (urine, solution de NaCl, eau distillée, esprit de vin) qui traverse l'uretère (Protopopow). La perfusion de l'organe avec des solutions d'acide urique et d'urée excite l'activité urétérale (Satani). Si l'on remplace, à l'intérieur d'un uretère isolé, le liquide de Ringer par de l'urine du chien qui a fourni l'uretère, on obtient des contractions plus amples et moins fréquentes (L. Binet et Stoicesco).

Les variations de *p*H du milieu entraînent également des modifications d'activité de l'uretère (Macht, Roth, Grüber, L. Binet et Stoicesco). Pour ces derniers auteurs, les variations de *p*H dans le sens de l'alcalinité ou de l'acidité provoquent une augmentation de l'amplitude avec apparition de groupes de contractions.

Villaret, Justin-Besançon, Contiades et Jancu (1) admettent que l'urine d'homme exerce une action inhibitrice sur la motilité de l'uretère isolé de chien, action qui n'est pas due à une modification de l'acidité du milieu. L'urine de femme enceinte à terme accélère le rythme et diminue progressivement l'amplitude des contractions, ce qui s'explique peut-être par la présence dans l'urine à la fin de la grossesse de fortes doses de folliculine et d'hormone anté-hypophysaire dont l'action inhibitrice a été vérifiée expérimentalement par Contiades (2), par Grossu-Streja et Georgesco. Chez la femme, Trant et Mac Lane ont constaté une diminution du péristaltisme apparaissant dès le troisième mois de la grossesse et surtout marquée vers le septième ou le huitième mois.

Action de la température. — La température exerce sur l'uretère une influence très marquée, observée déjà par quelques auteurs, mais surtout mise en évidence par L. Stern sur l'uretère isolé de cobaye : les contractions apparaissent à 37°-38° ; leur fréquence et leur amplitude augmentent jusqu'à 42°-43° (température optima) ; de 43° à 48° la fréquence augmente encore, mais l'amplitude diminue ; à 48°, les mou-

(1) Villaret, Justin-Besançon, Contiades et Jancu. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, pp. 1081 et 1165.

(2) Contiades. *Journal de Physiol. et Pathol. génér.*, 1935, t. XXXIII, pp. 507, 907 et 915.

vements s'arrêtent par mort de l'uretère. Roth (1) donne 37°-39° comme température optima chez le chien, pour la fréquence et l'amplitude des contractions urétérales.

Influence de la circulation. — La suppression de la circulation dans les vaisseaux de l'uretère arrête les contractions, qui reprennent si la circulation est rétablie (Engelmann). La ligature des vaisseaux du rein, en particulier de l'artère rénale, dont une des branches fournit à la partie supérieure de l'uretère, celle de l'aorte au-dessus des artères rénales, accompagnée ou non de la ligature de la veine cave inférieure au-dessus des veines rénales, ont pour conséquence l'arrêt des mouvements urétéraux (Protopopow), qui est indépendant de la suppression concomitante de la sécrétion urinaire : les contractions reprennent, en effet, assez fréquemment par suppléance circulatoire.

Influence de l'asphyxie. — Vulpian, dans des expériences sur des chiens curarisés, constate que la suppression de la respiration artificielle provoque l'arrêt des mouvements urétéraux. Protopopow, dans l'asphyxie aiguë, observe d'abord de violentes contractions de l'uretère, qui diminuent ensuite de fréquence et d'amplitude jusqu'à l'arrêt complet, qui précède celui du cœur. L'uretère isolé en survie (Stern) est activé par l'oxygène, paralysé au contraire quand celui-ci fait défaut. L'acide carbonique en excès produit une légère excitation de l'organe, suivie d'une inhibition, qui se termine par la mort ; si l'action du CO^2 est de courte durée, l'uretère peut reprendre son rythme normal.

Parmi les facteurs qui activent la progression de l'urine dans l'uretère, il y a lieu de citer encore les contractions du diaphragme et des muscles abdominaux, le péristaltisme intestinal et les pulsations artérielles, auxquels s'ajoutent chez l'homme l'action de la pesanteur. Le rôle de celle-ci doit cependant être bien faible, car chez les animaux, dont l'attitude est horizontale, le passage de l'urine du rein à la vessie se fait dans d'excellentes conditions, et chez les sujets que l'on place en position de Trendelenbourg, au cours d'opérations chirurgicales, la vessie se remplit d'urine tout aussi bien, semble-t-il, que dans la station debout.

La fatigue ralentit les mouvements de l'uretère, et les arrête complètement si elle atteint un degré excessif.

(1) Roth. *Amer. Journ. of Physiology*, 1917, t. XLIV, p. 275.

INNERVATION EXTRINSÈQUE DE L'URETÈRE

Les expériences de nombreux auteurs sur l'innervation extrinsèque de l'uretère ont donné des résultats qui sont loin d'être concordants. D'après les données classiques, deux nerfs exercent une action sur la motilité urétérale : le nerf splanchnique et la branche anastomotique du ganglion mésentérique inférieur et du plexus hypogastrique, ou nerf hypogastrique.

Nerf splanchnique. — L'excitation du bout périphérique du splanchnique (Protopopow) accélère les mouvements de l'uretère ; la section du nerf les arrête. Dans les mêmes conditions expérimentales que ce dernier auteur, Lina Stern observe des effets inverses. Pour expliquer le désaccord dans les résultats obtenus, Stern tend à admettre que le splanchnique contient à la fois des fibres accélératrices et des fibres inhibitrices, et que, suivant le cas, l'excitation des unes l'emporte sur celle des autres, et inversement.

Nerf hypogastrique. — L'excitation du bout périphérique du nerf hypogastrique provoque l'accélération de l'uretère (Protopopow, Fagge, Stern).

L'uretère serait soumis, d'après l'opinion généralement admise, à deux influences émanant du système nerveux central, l'une inhibitrice qui lui parviendrait par le splanchnique ; l'autre, accélératrice, qui lui serait transmise en partie par le nerf hypogastrique, en partie par le splanchnique. L'innervation extrinsèque de l'uretère, fibres accélératrices comme fibres inhibitrices, serait donc exclusivement d'origine sympathique.

Les expériences récentes de Satani, confirmées par les résultats de ses propres recherches et de celles d'autres physiologistes sur la pharmacologie de l'uretère (voir ci-dessous), ont montré que cet organe reçoit également des filets d'origine parasympathique, par le nerf pelvien : l'excitation mécanique ou électrique de ce nerf provoque des contractions énergiques du conduit urétéral. Satani a pu suivre anatomiquement de petits filets nerveux allant du nerf pelvien jusqu'à l'uretère.

Le même auteur a, d'autre part, observé comme Protopopow, l'action excitatrice du splanchnique sur les contractions urétérales. Il a enfin constaté que l'excitation de filets nerveux très fins qui se détachent du ganglion mésentérique inférieur pour se rendre à l'uretère ralentit les mouvements de cet organe.

Pour Satani, l'uretère reçoit donc des fibres accélératrices à la fois par le sympathique (nerf splanchnique) et par le parasympathique pel-

vien (nerf pelvien) et des fibres inhibitrices par le sympathique (filets provenant du ganglion mésentérique inférieur).

CENTRES. — Pour les partisans de la théorie neurogène les ganglions nerveux intra-urétéraux jouent le rôle de centres réflexes périphériques pour les mouvements de l'organe. L'existence d'autres centres dans l'axe cérébro-spinal est probable : Valentin a constaté, en effet, que l'excitation de certaines parties du système nerveux central provoque des contractions urétérales chez les animaux récemment tués ; toutefois Stern, à la suite de nombreuses expériences (excitation de diverses régions de la moelle, piqûres du bulbe) n'a pu localiser en aucun point soit des centres accélérateurs, soit des centres inhibiteurs.

NERFS CENTRIPÈTES. — L'existence de nerfs centripètes ayant leur origine dans l'uretère lui-même paraît bien démontrée par les vives douleurs (coliques néphrétiques) qui accompagnent les contractions réflexes énergiques, provoquées par la présence de corps étrangers (calculs) dans la lumière du conduit.

D'autres nerfs centripètes sont également capables de conduire des excitations qui retentissent par un mécanisme réflexe sur les mouvements de l'uretère : ceux-ci sont, en effet, accélérés par la distension vésicale (Sampson, Graves et Davidoff) ou, au contraire, inhibés lorsque cette distension est exagérée. Stern a, d'autre part, constaté que l'excitation du bout central du nerf hypogastrique provoque, par voie réflexe, l'arrêt des contractions urétérales.

PHARMACOLOGIE DE L'URETÈRE

On a expérimenté sur l'uretère l'action de nombreux poisons ; parmi les faits recueillis au cours de ces recherches pharmacologiques, il y a lieu d'insister surtout sur ceux qui ont permis, mieux que l'expérimentation physiologique, de résoudre le problème de l'innervation. Les résultats ne sont pas entièrement concordants, — ce qui est dû à l'emploi de solutions toxiques de concentration variable, au choix d'animaux différents pour l'examen des uretères, etc., — mais de l'ensemble des travaux publiés à ce sujet se dégagent des notions qui paraissent suffisamment établies.

L'adrénaline, que l'on fait agir sur l'uretère isolé (Boulet), sur des segments d'uretère excisé (Roth, Macht, Penfield (1), Satani) ou sur

(1) PENFIELD. *Amer. Journ. med. Sc.*, 1920, t. CLX, p. 36.

l'uretère *in situ* (Satani), augmente le rythme, le tonus et l'amplitude des ondes péristaltiques.

L'action de l'éphédrine est analogue à celle de l'adrénaline, mais beaucoup moins marquée.

La yohimbine inverse l'action de l'adrénaline (L. Binet et Stoicesco). Il en est de même pour l'ergotoxine. On a ainsi la preuve que la paroi urétérale reçoit des fibres d'origine sympathique.

La pilocarpine (Morat, Macht, Satani, Pentimalli, L. Binet et Stoicesco), la physostigmine (Macht, Satani, L. Binet et Stoicesco), après une courte période de légère augmentation, amènent une diminution de l'amplitude avec accélération du rythme.

L'acétylcholine diluée exagère la fréquence des contractions et les régularise ; à hautes doses, elle entraîne la paralysie complète de l'uretère (L. Binet).

L'atropine a une action inhibitrice après une période d'excitation inconstante et passagère (Macht). L. Binet et Stoicesco n'ont observé avec l'atropine qu'une augmentation légère de l'amplitude sans action notable sur la fréquence.

Ces derniers auteurs admettent que, d'une façon générale, les sympathicomimétiques augmentent l'amplitude tandis que les parasympathicomimétiques accélèrent le rythme des contractions.

Ces actions pharmacodynamiques tendent donc à prouver que l'uretère reçoit également des fibres d'origine parasympathique.

En expérimentant sur des segments d'uretère provenant de trois régions différentes, Satani a vu que l'action de l'adrénaline est plus marquée sur le segment supérieur, celle de la physostigmine sur le segment inférieur, et que les deux poisons agissent au même degré sur le segment moyen. Il en a conclu que l'extrémité supérieure de l'uretère (et le bassinet) est innervée surtout par le sympathique, l'inférieure par le parasympathique, et la partie moyenne d'une manière égale par les deux.

On ne reviendra pas ici sur l'action de la nicotine, déjà signalée précédemment (voir origine et causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère) ; parmi les autres poisons, il convient de citer la cocaïne qui augmente (Roth, Pentimalli), puis diminue (Pentimalli) l'activité urétérale, la morphine dont l'action excitante se poursuit pendant 1 heure et plus (Pentimalli) et la caféine, accélératrice des mouvements à faible dose (Protopopow, Pentimalli), inhibitrice à doses élevées (Protopopow).

L'histamine provoque une accélération considérable du rythme. La papavérine, la phényléthylmalonylurée arrêtent complètement les contractions. L'addition de glucose au liquide qui distend l'uretère produit une augmentation d'amplitude avec diminution de la fréquence (L. Binet).

Enfin Mingers a étudié l'action des substances de contraste utilisées en radiologie : l'iodure de sodium amène un état voisin de la tétanisation avec forte augmentation du tonus, contractions très petites et

rapides ; il en est de même à un degré moindre pour le ténébryl et l'abrodil ; le thorotrast a une action variable selon les animaux.

Absorption par l'uretère et le bassinet. — Au cours de ses recherches pharmacologiques, Macht (1) a constaté que l'aconitine, la cocaïne, l'apomorphine et le cyanure de potassium étaient facilement absorbés à travers les parois de l'uretère et du bassinet.

MOUVEMENTS ANTIPÉRISTALTIQUES DE L'URETÈRE

L'uretère, dans les conditions normales, ne présente pas de mouvements antipéristaltiques (Valentin, Donders, Vulpian, etc.). Cependant, l'excitation mécanique ou électrique de l'uretère *in situ*, ou isolé de l'organisme (Vulpian, Engelmann, Sigmund Mayer, etc.), provoque des contractions qui le parcourent dans les deux sens, péristaltique vers la vessie, antipéristaltique vers le rein. L'excitation chimique donne les mêmes résultats ainsi que l'ont montré Penfield et d'autres en déposant un cristal de $BaCl^2$ sur la surface de l'uretère.

Ranvier a également observé, chez le rat, des contractions antipéristaltiques dans le segment vésical de l'uretère, après ligature de ce conduit en son milieu, alors que dans le segment rénal les mouvements gardaient leur péristaltisme normal ; il en avait conclu que l'uretère possède deux centres d'excitation motrice, l'un rénal et l'autre vésical.

Lewin et Goldschmidt ont enfin constaté, chez le lapin, que le reflux de liquide de la vessie vers l'uretère, lorsque, dans certaines conditions, le méat urétéral a été forcé, donne naissance à une onde antipéristaltique qui tend à pousser le liquide vers le bassinet.

Les mouvements antipéristaltiques que l'on provoque ainsi par des artifices expérimentaux sont donc des mouvements anormaux, et les récentes recherches de nombreux auteurs ont nettement confirmé que l'on n'observe jamais sur l'uretère de mouvements antipéristaltiques spontanés.

Occlusion du méat urétéral. — Le méat urétéral, nous l'avons vu précédemment, s'ouvre d'une manière active et suivant un certain rythme pour livrer passage à l'urine poussée par les contractions péristaltiques ; mais il a aussi un autre rôle très important, celui d'empêcher le reflux vers l'uretère et le bassinet de l'urine accumulée dans la vessie.

L'occlusion du méat est assurée par des moyens anatomiques et des moyens physiologiques : le repli de la muqueuse à la partie supérieure

(1) Macht. *Journ. of Urology*, 1918, t. II, p. 481.

du méat (valvule urétérale) et surtout la disposition oblique des conduits urétéraux à leur entrée dans la vessie (c'est en somme la véritable valvule) ferment le méat par un phénomène « passif » purement mécanique : si l'on injecte du liquide, sous une pression excessive, dans la vessie du cadavre chez l'homme (Sappey) ou chez les animaux (Lewin et Goldschmidt) on pourra faire éclater la vessie, mais on n'arrivera pas à faire pénétrer le liquide dans l'uretère. On ne réussit pas plus à forcer le méat chez l'animal vivant, à condition que la vessie reste flasque (Lewin et Goldschmidt, Courtade et Guyon).

La contraction de la musculature vésicale, d'autre part, contribue « activement » à l'occlusion du méat urétéral : Courtade et Guyon ont, en effet, montré que la section de la sangle musculaire vésicale qui entoure la portion intramurale de l'uretère permet d'obtenir, à coup sûr, le refoulement dans ce conduit du liquide injecté sous pression dans la vessie.

Reflux urétéral. — Si l'occlusion du méat n'est pas parfaite, il se produit un reflux de l'urine de la vessie dans l'uretère. A l'état normal, ce reflux est exceptionnel chez l'homme, sinon impossible (Pavone) (1) ; expérimentalement, on le provoque difficilement chez le chien (Courtade et Guyon), un peu plus facilement chez le chat (Graves et Davidoff), très aisément, au contraire, chez le lapin (Lewin et Goldschmidt), mais, pour cela, il est nécessaire que la vessie entre en contraction au moment où l'on injecte du liquide dans sa cavité, et une injection brusque de 15 à 20 centimètres cubes suffit alors à forcer l'entrée de l'uretère, tandis que dans une vessie flasque, se laissant distendre passivement, on introduit facilement 100 à 200 centimètres cubes sans qu'il y ait passage du liquide dans le conduit urétéral. Le reflux dépend donc uniquement de l'état de contraction ou de relâchement du muscle vésical.

Les contractions péristaltiques de l'uretère opposent également une certaine résistance au reflux vésico-urétéral ; Draper et Braasch ont, en effet, constaté, dans des expériences sur le chien, qu'après section du méat sur une étendue de 1 centimètre environ, il était presque impossible de faire pénétrer dans l'uretère et le bassinet un liquide injecté dans la vessie.

PHYSIO-PATHOLOGIE DU BASSINET ET DE L'URETÈRE

Le bassinet et l'uretère sont surtout des organes musculaires, dont les contractions péristaltiques assurent, comme on l'a vu, la progression de l'urine du rein vers la vessie.

(1) Pavone, *Ann. ital. d. Chirurgia*, 1926.

Toutes les causes, soit mécaniques (rétrécissements de l'urètre, hypertrophie prostatique, etc.), soit d'origine inflammatoire (urétérites) ou nerveuse (affections médullaires, lésions des nerfs péri-urétéraux), qui agissent directement ou indirectement sur le cours de l'urine pour le ralentir ou l'arrêter complètement, provoquent de profondes modifications dans la structure et le fonctionnement de la musculature du système pyélo-urétéral. Des recherches expérimentales ont été faites par nombre d'auteurs pour reproduire et étudier ces désordres : on a surtout examiné les effets de l'obstruction, partielle ou totale, de l'uretère ; on a également pratiqué la section, suivie de suture, de ce conduit, son énervation, ainsi que celle du bassinet et de tout le hile du rein.

D'une manière générale, on observe à la suite de ces diverses opérations une dilatation considérable de l'uretère et du bassinet. Les contractions péristaltiques persistent pendant un certain temps ; elles sont même plus énergiques d'abord par suite de l'hypertrophie de la musculature ; elles s'affaiblissent ensuite progressivement, et on observe finalement une atonie complète du système pyélo-urétéral.

L. Binet (1) a étudié en particulier des segments d'uretères sus-jacents à des ligatures posées *in vivo* un certain temps auparavant. A partir du septième jour qui suit la ligature, les contractions spontanées ne s'observent plus dans l'uretère isolé. Par contre l'uretère répond encore à un agent pharmacodynamique excitant et ses contractions sont rares, prolongées, énergiques.

(1) L. Binet. *Physiologie, Médecine et Chirurgie*, Masson et Cie, Paris, 1937.

VESSIE ET URÈTRE

La vessie et les portions prostatique et membraneuse de l'urètre constituent, au point de vue physiologique, un système dont les diverses parties fonctionnent synergiquement, pour permettre, d'une part, l'accumulation dans le réservoir vésical de l'urine qui s'y trouve projetée par les contractions urétérales, et, d'autre part, l'évacuation de ce liquide au dehors.

NOTIONS ANATOMIQUES

Deux groupes de fibres musculaires, suivant les données classiques, contribuent à ces deux fonctions ; les unes constituent le detrusor urinæ : ce sont les fibres lisses longitudinales et circulaires, réparties en trois couches plus ou moins distinctes, qui correspondent à ce que l'on appelle le sommet, le corps et le fond de la vessie, à l'exception du trigone de Lieutaud ; les autres comprennent le sphincter externe, et l'ensemble des fibres lisses qui participent à la formation du sphincter interne de Henle. L'étude anatomique de ce dernier a été poursuivie par de nombreux auteurs (Kalischer, Griffith, Versari, Heisz) sans que l'accord ait été réalisé sur ses limites exactes. Dans un travail récent (1921), qui intéresse particulièrement le physiologiste, Young et Wesson (1) donnent une description de la musculature du col de la vessie et du trigone, qui les conduit à une interprétation toute nouvelle du mécanisme par lequel se fait l'ouverture de l'orifice vésical pendant la miction : le sphincter lisse est, suivant ces auteurs, constitué par deux anses, supérieure et inférieure, de fibres musculaires : pour la formation de la première (qui paraît correspondre à ce que Heisz (2) a décrit précédemment sous le nom de detrusorschlinge) deux branches se détachent, de chaque côté de la ligne médiane, de la couche longitudinale de la partie inférieure de la vessie et passent au-dessus de l'urètre qu'elles encerclent, sans constituer de raphé, dans sa portion juxta-vésicale. Pour former la seconde, deux prolongements de la couche de fibres circulaires, partant également de la partie inférieure de la vessie, se diri-

(1) Young et Wesson. *Archives of Surgery*, July 1921, vol. III, pp. 1-57.
(2) Heisz. *Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abteil.*, 1915.

gent obliquement vers l'urètre jusqu'au delà du col vésical, passent au-dessous du conduit qu'elles contournent pour aller se terminer sur sa face supérieure dans la région opposée au verumontanum.

Le muscle du trigone est une entité définie ; il est constitué par des fibres qui s'étendent en éventail à partir des orifices urétéraux, et se superposent aux couches musculaires de la vessie ; arrivées au bord postérieur de l'orifice vésical, ces fibres forment sur la face postérieure de l'urètre prostatique une couche longitudinale qui se prolonge jusqu'au delà du verumontanum. L'indépendance de ce muscle est con-

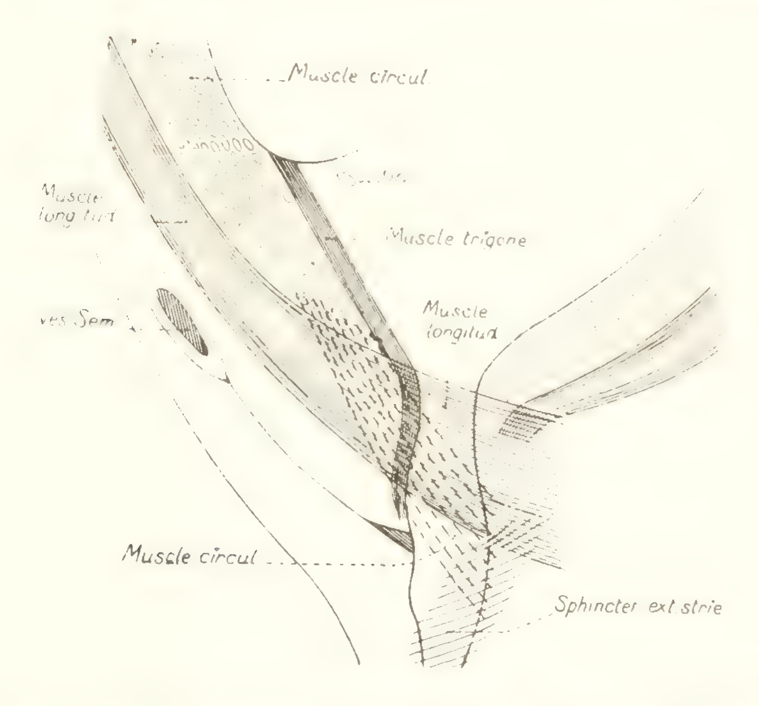


Fig. 1. — Constitution du col vésical (d'après Young et Wesson).

firmée par son innervation qui comprend uniquement des fibres d'origine sympathique alors que le fond vésical contient à la fois des fibres sympathiques et parasympathiques (recherches pharmacologiques de Macht). Elle est également démontrée par l'embryologie : ce muscle est d'origine mésodermique tandis que le fond de la vessie dérive de l'ectoderme (Wesson).

NERFS DU SYSTÈME URINAIRE VÉSICO-URÉTRAL

Les nerfs de la vessie et de la musculature sphinctérienne lisse ont une double origine :

— Sympathique par les nerfs hypogastriques ;

— Parasympathique par les nerfs pelviens, ou nerfs érecteurs d'Eckhard.

Les nerfs honteux internes, d'origine cérébro-spinale, fournissent des filets au sphincter strié, par leur branche périnéale.

Tous ces nerfs contiennent des fibres motrices et des fibres sensibles.

Nerfs hypogastriques. — Le trajet des filets sympathiques est le suivant : racines antérieures des 2e à 4e L. (chien), 2e à 5e L. [(chat, lapin) Langley et Anderson], 1re à 5e L. [(singe) Sherrington] — rameaux blancs, — chaîne sympathique, — nerfs mésentériques, — ganglion mésentérique inférieur, — nerfs hypogastriques, — plexus vésical, — paroi vésicale. La majorité des fibres ont leur relais dans le ganglion mésentérique inférieur (Langley et Anderson), d'autres dans le plexus vésical, ou dans la paroi vésicale (Stewart) ; elles sont pour la plupart dépourvues de myéline. Environ 1/10 d'entre elles sont afférentes, les 9/10 sont efférentes (Langley et Anderson).

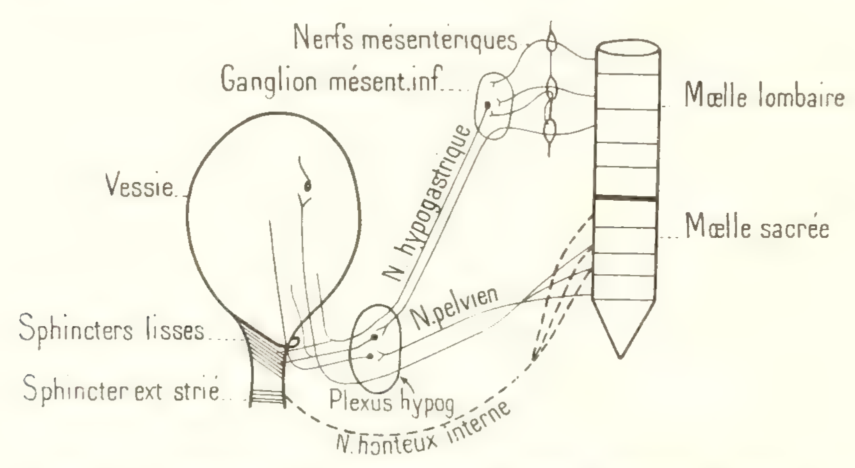


Fig. 2. — Schéma de l'innervation vésicale (d'après Dennig).

Chez l'homme, au lieu de deux nerfs hypogastriques on trouve deux réseaux nerveux, — plexus hypogastriques ; les filets proviennent de la partie supérieure de la moelle lombaire, et très probablement aussi (au moins pour les fibres sensibles) de la partie inférieure de la moelle dorsale (Head et Riddoch).

Nerfs pelviens. — Les filets parasympathiques sortent de la moelle par les racines antérieures des S_1 à S_3 (chat), S_1 à S_4 (chien), S_2 à S_5 (lapin) [Langley et Anderson], S_1 à S_3 (singe) [Sherrington]. Ils forment les nerfs pelviens qui, sans aucun contact avec la chaîne sympathique, se divisent en deux branches principales, une qui va au rectum, l'autre au plexus vésical, et de là à la vessie. Le relais des fibres se fait surtout dans la paroi vésicale elle-même, pour quelques-unes d'entre elles dans le plexus vésical. Toutes les fibres sont myélinisées ; 1/3 sont afférentes, 2/3 efférentes.

Chez l'homme, les fibres sortent de la moelle par S_3 et S_4, et fréquemment aussi par S_2 (Waldeyer).

Nerfs honteux. — Les nerfs honteux tirent leur origine de L_7, S_1 et S_2 chez le chien (Ellenberger et Baum), chez l'homme de S_2 à S_4, et aussi quelquefois de S_1 (Waldeyer).

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME URÈTRO-VÉSICAL

Il n'y a pas lieu d'étudier ici, pas plus qu'on ne l'a fait d'ailleurs pour le bassinet et l'uretère, les propriétés du detrusor, en tant que muscle à fibres lisses, ni celles des sphincters qui sont exposées dans une autre partie de cet ouvrage. On examinera le rôle que joue le système vésico-urétral, d'une part dans l'accumulation de l'urine dans la vessie (remplissage du réservoir et contention du liquide) et d'autre part dans l'évacuation de l'urine au dehors dans l'acte de la miction.

MÉTHODES DE RECHERCHE

Pour l'étude des fonctions du système vésico-urétral, on a employé diverses méthodes : la mesure de la pression intravésicale chez l'homme (Mosso et Pellacani (1), Genouville (2) et d'autres) et chez les animaux (nombreux auteurs) au moyen d'un cathéter introduit dans la vessie et mis en communication avec un manomètre à eau ; celle de la pression intra-urétrale (urètre prostatique) par le même dispositif (Barrington) ; l'examen direct et l'inscription graphique des variations de la colonne manométrique provoquées par les contractions de la vessie en place (Mosso et Pellacani, Elliott, Sherrington, et d'autres) ou isolée (Abelin, Stewart, Roskam, Bentrop, etc...).

Chez l'homme, on a eu recours également à la cystoscopie, à la cystoradioscopie et la cystoradiographie, et à l'examen direct du jet de l'urine.

Dans les recherches sur l'innervation, de nombreux auteurs ont excité les nerfs périphériques et certaines régions du système nerveux central chez divers animaux (chien, chat, lapin, singe, etc.) ; on a pratiqué la section séparée ou simultanée des nerfs qui se rendent à la vessie et à l'urètre prostatique, et celle de l'axe cérébro-spinal à différents niveaux, et examiné les troubles fonctionnels immédiats ou tardifs consécutifs à ces sections. On a aussi étudié l'influence de certains poisons sur les contractions de bandes musculaires et de segments annulaires, prélevés en divers points de la vessie (études pharmacologiques de Boeminghaus, Young et Macht). Les observations cliniques (Müller, Claude et Lhermitte, Guillain et Barré, Head et Riddoch) ont complété, d'une manière très heureuse, les recherches expérimentales.

(1) Mosso et Pellacani. *Archiv. ital. de Biol.*, 1882, vol. I.
(2) Genouville. *Thèse de Paris*, 1894.

REMPLISSAGE DE LA VESSIE

Dans les conditions normales, l'urine venant des uretères remplit lentement la vessie qui se dilate progressivement.

Pression intravésicale. — Si l'on injecte peu à peu de l'eau dans un ballon de caoutchouc ou dans la vessie, examinée 24 heures après la mort (Osborne), on constate que la pression du liquide, nulle au début, s'accroît proportionnellement à l'augmentation du contenu, abstraction faite de certains facteurs (coefficient d'élasticité, changement de forme de l'organe), qui modifient légèrement les résultats observés. Il n'en est pas de même pour la vessie vivante, dans laquelle la pression reste presque constante pour des variations de volume assez importantes du contenu. Ce fait, signalé déjà par P. Dubois (1876) a été bien étudié par Mosso et Pellacani (1882) dans des expériences sur l'homme et sur le chien : ces auteurs ont montré : 1° que la pression n'est jamais nulle dans la vessie, même quand l'organe a été vidé aussi complètement que possible ; 2° que la vessie peut, d'un instant à l'autre, contenir des volumes de liquide très différents sous une seule et même pression : 10 ou 90 centimètres cubes sous une pression de 10 centimètres d'eau, 50 ou 150 centimètres cubes sous une pression de 15 centimètres. Ils virent de plus que chez l'homme normal le besoin d'uriner survient lorsque la pression intravésicale est d'environ 18 centimètres d'eau, et que ce besoin est sous la dépendance de la pression dans le réservoir, et non de la quantité de liquide qui s'y trouve contenue : chez un même sujet, la sensation de vessie pleine prend naissance, suivant les circonstances, avec des volumes différents du contenu vésical.

Rôle du detrusor dans le remplissage de la vessie. — Le maintien d'une pression presque constante dans la vessie avec un contenu de volume variable est rendu possible par une propriété du detrusor, que possèdent également d'autres viscères creux, tels que l'estomac : le muscle répond à une augmentation de volume par une sorte de diastole active, à une diminution par une systole, également active, qui sont l'une et l'autre proportionnelles à cette augmentation ou à cette diminution. En s'adaptant ainsi à son contenu, le muscle vésical prend une configuration nouvelle, qu'il maintient ensuite en se contractant d'une manière statique. Sherrington (1) a assimilé la contraction statique du muscle vésical à celle qu'il a décrite dans les muscles du squelette et particulièrement étudiée sur le chat décérébré sous le nom de « reflex postural contraction » — contraction réflexe d'attitude — dont l'une des caractéristiques est la propriété que possèdent ces muscles de main-

(1) SHERRINGTON, *Brain*, 1915, vol. XXXVIII, pp. 213-218.

tenir la même tension avec des longueurs différentes, et par comparaison il a proposé d'employer le terme de « posture » — attitude — en parlant de la vessie : on dira, par exemple, qu'elle a une attitude de 50 ou 200 centimètres cubes quand elle contiendra 50 ou 200 centimètres cubes de liquide, ce qui signifiera implicitement que dans l'un et l'autre cas elle peut exercer une seule et même pression sur son contenu.

Le tonus — l'attitude — du detrusor est entretenu par un réflexe qui a son point de départ dans la vessie elle-même (voir Innervation).

CONTENTION DE L'URINE DANS LA VESSIE

La contention de l'urine dans la vessie est assurée par l'occlusion des méats urétéraux qui empêche son reflux vers le rein, et par la contraction tonique des sphincters qui, dans l'intervalle des mictions, s'oppose à son évacuation par l'urètre.

On a vu précédemment le mécanisme de l'occlusion du méat urétéral (voir Uretère) : l'appareil qui ferme la vessie du côté de l'urètre n'est pas un simple anneau, mais un véritable tube musculaire qui s'étend tout le long de la portion prostatique de l'urètre, depuis le col vésical jusques et y compris la portion membraneuse. Il est constitué par le sphincter interne à fibres lisses, dont la structure, on l'a vu précédemment, est très complexe, et par le sphincter externe strié. Sur une partie de son trajet, ce tube est complètement entouré par la prostate qui participe, elle aussi, par sa musculature, à la fermeture de la vessie. La puissance d'occlusion du tube n'est pas la même dans toute son étendue : l'extrémité inférieure, vers l'urètre membraneux, constituée par des fibres lisses et le sphincter strié, ne se laisse forcer, ainsi que l'ont montré Courtade et Guyon (1), que par une pression de 70 à 100 centimètres cubes d'eau, tandis qu'une pression de 12 à 15 centimètres triomphe de la résistance de l'extrémité supérieure, supra-prostatique, où agissent surtout les arcs qui prolongent les fibres longitudinales et les fibres circulaires du detrusor. Chacune de ces parties du tube peut cependant à elle seule empêcher la sortie de l'urine : dans l'éjaculation, l'extrémité inférieure est largement ouverte alors que la supérieure est fermée, et s'oppose au passage du liquide contenu dans le réservoir vésical. Chez la femme, où la contention de l'urine est suffisante, quoique moins parfaite que chez l'homme, le sphincter est à peu près réduit aux seules fibres lisses qui correspondent à celles de la portion supra-prostatique de l'urètre masculin. On peut, d'autre part, sectionner, réséquer partiellement (dans les spasmes de l'urètre) et même détruire

(1) COURTADE et GUYON. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1895, vol. LXVII, pp. 620-621.

complètement (dans la prostatectomie) la musculature située au-dessus de la prostate sans qu'il se produise d'incontinence.

Le sphincter lisse ferme la vessie par son élasticité et sa tonicité (Heidenhain et Colberg), ou contraction réflexe statique d'attitude (« reflex postural contraction ») de Sherrington. Comme le detrusor, il adapte sa contraction d'attitude au volume du contenu vésical. C'est au contraire par sa contraction dynamique que le sphincter externe strié ferme l'urètre, par un mécanisme réflexe, automatique ou volontaire, ainsi qu'on le verra en étudiant son rôle dans la miction.

D'autres facteurs favorisent, d'une manière toute mécanique, la contention de l'urine dans la vessie : cet organe, couché sur la symphyse pubienne, a son axe dirigé presque horizontalement tandis que l'urètre est plutôt vertical. L'abouchement du conduit dans le réservoir se fait donc obliquement et, quand la vessie est remplie, presque tangentiellement à sa paroi postéro-inférieure ; grâce à cette disposition la force musculaire nécessaire à sa fermeture se trouve relativement diminuée.

Chez l'homme, la courbe décrite par l'urètre depuis le col vésical jusqu'à la portion pénienne constitue un léger obstacle à l'échappement de l'urine ; la prostate s'y oppose également, mais elle n'apporte une véritable gêne à la miction que quand elle est hypertrophiée ; encore faut-il remarquer que la rétention complète ou incomplète, observée dans l'hypertrophie prostatique n'est pas toujours d'origine purement mécanique. D'après Zuckerkandl, les fibres du muscle du trigone sous-jacentes à la muqueuse de l'urètre postérieur feraient, par leur contraction, bomber cette muqueuse dans la lumière du conduit, et aideraient ainsi à son obturation. Celle du col vésical serait également favorisée, suivant Heisz, par l'uvula vesicae de Lieutaud, formant une saillie qui sert de point d'appui à l'arc supérieur du sphincter interne (detrusorschlinge de Heisz).

EVACUATION DE LA VESSIE — MICTION

Pendant que la vessie se remplit, la pression intravésicale s'élève peu à peu ; quand elle atteint la valeur de 12 centimètres d'eau environ, le detrusor commence à se contracter rythmiquement (Mosso et Pellacani, Sherrington et d'autres). Ces contractions, que l'on a observées également sur la vessie isolée de l'organisme (Abelin, Stewart, Bentrop, etc.) sont semblables à celles que présentent tous les organes à fibres musculaires lisses. Dans la vessie normale, elles ont une durée variable : 5 à 15 secondes suivant les uns, 40 à 60 secondes suivant Sherrington, chez le chat ; leur énergie augmente au fur et à mesure que la pression continue de monter jusqu'au moment où vers 15 centimètres (Genouville) à 18 centimètres d'eau (Mosso et Pellacani) une contraction plus

forte du detrusor provoque le besoin d'uriner, sensation spéciale sur laquelle on reviendra en étudiant la sensibilité vésicale.

Le jeune (enfant ou animal) ne résiste pas au besoin d'uriner, si tant est qu'il l'éprouve (au moins dans les conditions normales) : la miction s'établit immédiatement, d'une manière purement réflexe, jusqu'à évacuation complète de la vessie (observation de Dennig sur le nourrisson). Chez l'adulte, la volonté intervient, soit pour céder au besoin, soit pour le réprimer. Dans ce dernier cas, le sujet contracte le sphincter externe strié volontaire qui renforce l'action du sphincter interne : le detrusor se relâche et prend une nouvelle attitude telle que la pression intravésicale diminue légèrement, et le besoin d'uriner cesse. La pression s'élève de nouveau après un certain temps, sous l'influence d'une nouvelle contraction du detrusor, le besoin réapparaît, et les mêmes phénomènes se succèdent plusieurs fois de suite, jusqu'à ce que le sujet cède au besoin devenu de plus en plus impérieux. Par l'éducation et l'habitude, la contraction du sphincter externe qui s'oppose à la miction devient un acte automatique, et la volonté n'intervient plus guère que quand le besoin est très pressant. Si le sujet qui éprouve le besoin d'uriner consent à le satisfaire, la miction volontaire s'établit grâce à la contraction du detrusor, accompagnée ou immédiatement suivie (Reyfisch) du relâchement des sphincters. Certains auteurs admettent que la volonté agit directement sur le detrusor, muscle à fibres lisses, pour provoquer sa contraction (Mosso et Pellacani, Born, Reyfisch, Gianuzzi, etc.). Dennig, à la suite d'expériences récentes (1924) sur le chien, confirme cette opinion qui s'accorde également avec ce fait qu'il existe pour la musculature vésicale un centre de localisation dans l'écorce cérébrale. Cependant certains auteurs, et parmi eux Janet, Genouville, expliquent la miction volontaire, et en particulier la miction « sur demande » par un autre mécanisme qu'une action directe de la volonté sur le detrusor. Pour eux, celle-ci fait surgir dans le cerveau l'idée de miction ; elle agit sur les centres mictionnels, comme une impression centripète, analogue à celle perçue par les nerfs sensitifs de la vessie — et autres — pour déclencher la contraction réflexe de l'organe, avec besoin d'uriner, et provoquer consécutivement l'évacuation de l'urine.

On admet généralement que les sphincters ne sont pas forcés, d'une manière passive, par l'élévation de pression consécutive à la contraction du detrusor : Reyfisch a montré, en effet, que leur ouverture ne coïncide pas avec le maximum de pression, et que l'urètre reste ouvert pendant que celle-ci tombe progressivement au cours de la miction. Divers mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette ouverture : Kolrausch, puis Versari ont admis que les fibres du detrusor rayonnent vers le sphincter, et qu'elles le déploient par leur contraction. Pour Heisz, il existe dans la couche du detrusor de la paroi postérieure de la vessie des fibres élastiques qui, formant un faisceau distinct, se dirigent sur la ligne médiane vers l'uvula, dans laquelle elles s'irradient. Ces fibres élastiques, pendant la contraction du detrusor, dégageraient l'uvula de

l'étreinte exercée sur elle par l'arc supérieur formé par les fibres longitudinales du detrusor (detrusorschlinge de Heisz).

Young et Wesson ont étudié récemment, au moyen de la cystoscopie, le mécanisme de la miction : ils ont d'abord examiné, chez une cinquantaine de sujets, l'orifice vésical du côté urétral, et reproduit ses divers aspects avant et pendant l'effort de la miction. Ils ont constaté que, quand il est fermé, l'orifice a la forme d'un triangle isocèle dont les côtés sont affaissés, et que pendant la miction il devient piriforme, en Y renversé, et non pas circulaire. Chez quelques cystotomisés, ils ont introduit le cystoscope par la fistule sus-pubienne et regardé directement l'orifice vésical (côté vessie) et la région du trigone : lorsque le sujet faisait effort pour uriner, on voyait le trigone se contracter, l'orifice vésical s'ouvrir, le tout suivi d'une évacuation normale. Ces auteurs ont conclu de leurs recherches que l'ouverture de l'orifice vésical pendant la miction n'est pas une action inhibitrice, mais principalement le résultat de la contraction d'un muscle puissant, le muscle du trigone, qui passe sous la forme d'un arc sous les arcades musculaires plus faibles situées au niveau de l'orifice vésical et les ouvre vivement, d'une manière mécanique, par sa contraction.

Cette interprétation de Young et Wesson a été discutée.

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que, au moment de la miction, c'est la lèvre postérieure du col qui se déplace vers l'arrière et ouvre l'orifice vésico-urétral, en même temps que le trigone se soulève ; mais ce recul de la lèvre postérieure du col, que Young et Wesson attribuent à la contraction active du muscle du trigone, est due pour Dragonas (1931) (1) à l'action des fibres postérieures de la couche longitudinale externe.

Les phénomènes se succéderaient de la façon suivante :

Premier temps : préparation ; compression du contenu vésical par la couche longitudinale et bien entendu par la couche circulaire.

Deuxième temps : ouverture du col ; prenant point d'appui sur la résistance qu'offre le contenu vésical comprimé, la couche longitudinale se raccourcit en tirant sur la lèvre postérieure du col.

Troisième temps : déplétion de la vessie ; la couche longitudinale exerce alors sa double fonction, elle comprime le contenu vésical en même temps qu'elle s'appuie sur lui pour tirer le sphincter.

De toute façon les observations de Young et Wesson ne sont vraiment concluantes que pour les fibres du sphincter interne qui entourent le col vésical et la région sus-prostatique de l'urètre ; celles des régions sous-prostatique et membraneuse paraissent échapper à l'action du muscle du trigone, et par suite, c'est plutôt par leur relâchement, avec celui des fibres du sphincter strié, que peut s'expliquer l'ouverture de cette partie du canal au moment de la miction.

On admet classiquement, malgré certaines expériences de Reylisch,

(1) Dragonas. *Archives urologiques de la clinique de Necker*, 1931, t. VII, p. 17.

que le sphincter interne, à fibres lisses, échappe à la volonté ; il doit en être de même pour le muscle du trigone, constitué lui aussi par des fibres lisses : comme pour le detrusor, la question n'est pas résolue. Quant au sphincter externe, à fibres striées, il est nettement sous la dépendance de la volonté : il se contracte, on l'a vu, pour s'opposer à l'échappement de l'urine lorsqu'un violent besoin se fait sentir ; c'est également sa contraction énergique qui permet l'arrêt brusque d'une miction en cours. Son relâchement paraît bien être, lui aussi, un acte volontaire : quand, en effet, on introduit un explorateur à boule dans l'urètre, on est parfois arrêté au niveau de la région membraneuse, là où agit surtout le sphincter strié. Pour franchir l'obstacle, il suffit souvent de dire au sujet de « faire comme s'il voulait uriner ». Le sphincter se relâche alors sous l'influence de la volonté. Celle-ci n'agit d'ailleurs véritablement que pour la mise en train de la miction qui, une fois déclenchée, se poursuit d'une manière purement réflexe comme chez le jeune enfant.

En résumé, il semble que l'on puisse admettre, avec Marion (1933), que le mécanisme d'ouverture du col vésical est complexe et qu'il faut y faire intervenir :

1° Une augmentation de pression produite par la contraction de la musculature vésicale (due elle-même à une sensibilité spéciale à la distension) ;

2° Une inhibition du sphincter ;

3° L'ouverture de ce sphincter, déjà relâché, par les fibres vésicales longitudinales et surtout par le muscle du trigone.

Le début de la miction est précédé habituellement d'un léger effort qui se traduit par la contraction des parois abdominales et un arrêt de la respiration en inspiration, la glotte restant fermée. Cet effort facilite la miction, mais il n'est nullement nécessaire, ainsi qu'il résulte d'observations sur l'homme (Mosso et Pellacani, Genouville) et d'expériences sur les animaux, parmi lesquelles celles de Magendie, montrant que la miction se fait d'une manière normale chez les chiens dont les muscles abdominaux ont été sectionnés. Au cours même de la miction, l'effort du début peut être renouvelé, pour hâter l'expulsion de l'urine : c'est le coup de piston abdominal (Janet). A la fin de la miction chez l'homme, les muscles striés du périnée, en particulier le bulbo-caverneux, présentent quelques contractions rythmiques généralement automatiques, quelquefois volontaires, destinées à chasser de l'urètre prostatique, par un mécanisme analogue à celui de l'éjaculation, les dernières gouttes d'urine : c'est le vrai coup de piston (Janet). Chez la femme qui n'a pas de portion prostatique, ni de bulbo-caverneux, le coup de piston n'existe pas, et la miction se termine brusquement « comme si on avait tourné un robinet » (Frankl-Hochwart et Zuckerkandl).

Pression vésicale pendant la miction. — D'après Genouville, la pression intravésicale qui correspond à un léger besoin d'uriner est d'environ 25 centimètres d'eau, et c'est approximativement le minimum de pression nécessaire pour uriner chez l'homme sain ; sous l'influence d'une contraction violente, provoquée par un pressant besoin, elle peut cependant s'élever chez le sujet normal jusqu'à 145 centimètres d'eau ou un peu plus ; sitôt la miction commencée, la pression monte ensuite rapidement, atteint une moyenne de 70 à 80 centimètres (Dennig), diminue légèrement pendant l'évacuation vésicale, pour tomber enfin rapidement vers 5 centimètres à la fin de la miction. Le coup de piston abdominal pendant la miction la fait monter de 30 centimètres environ (Genouville).

Fréquence des mictions. — Le nombre des mictions est en général, chez l'homme adulte, de cinq à six en 24 heures, correspondant uniquement aux heures du jour, puisque normalement on n'urine pas la nuit. La quantité d'urine émise à chaque miction, variable suivant les sujets, est généralement de 250 centimètres cubes, ce qui représente, d'après Genouville, la capacité physiologique moyenne de la vessie. Cette capacité est tout à fait indépendante de la capacité anatomique, elle-même très variable, dont la mesure ne peut fournir aucun renseignement utile sur la physiologie ni sur la pathologie vésicales.

La fréquence des mictions varie suivant l'âge : le jeune enfant, dont la vessie échappe au contrôle cérébral, urine de treize à seize fois en 24 heures. Ce contrôle établi, les mictions deviennent de moins en moins fréquentes, et, dès l'âge de 5 ans, leur nombre est égal à celui que l'on observe chez l'adulte : elles sont alors réglées par le besoin d'uriner, sensation spéciale qui est une des formes de la sensibilité vésicale.

SENSIBILITÉ VÉSICALE

Comme tous les organes internes, la vessie est peu sensible aux impressions tactiles et thermiques : les corps étrangers, tels que les calculs, ne provoquent généralement pas de sensation, lorsque la muqueuse n'est pas enflammée ; le contact d'un instrument métallique sur la muqueuse du corps vésical est à peine perçu ; on ne peut distinguer si l'eau injectée dans la vessie par un cathéter en gomme est chaude ou froide.

La forme de sensibilité caractéristique de la vessie est la sensibilité à la distension ; on la retrouve, il est vrai, dans d'autres organes cavitaires, mais elle n'est nulle part aussi développée que dans le réservoir vésical. C'est d'elle surtout que dépendent la sensation spéciale du besoin d'uriner et ses diverses modalités : besoin léger avec sensation de vessie

pleine, besoin impérieux avec douleurs vésicales, auxquels on peut ajouter la satisfaction du besoin avec sensation agréable de soulagement pendant et à la fin de la miction. La sensibilité à la distension participe pour une très grande part à la mise en jeu des deux sortes de sensibilité que Guyon a distinguées dans la vessie : la sensibilité générale (sensation du besoin d'uriner, de douleur vésicale) pour laquelle interviennent des centres cérébraux, et la sensibilité fonctionnelle (réflexes vésicaux) à laquelle le cerveau est complètement étranger.

La sensibilité vésicale a fait l'objet dans ces dernières années de travaux expérimentaux particulièrement intéressants de Stella (1934), Evans (1935) et Talaat (1937) (1).

Ces auteurs ont exploré, par la méthode oscillographique, l'activité électrique dans les bouts périphériques des nerfs hypogastriques, pelviens et honteux, en fonction des variations de pression intravésicale. Ils décrivent dans l'épaisseur de la paroi vésicale des terminaisons sensibles dont les caractéristiques sont assez semblables à celles des fuseaux de la sensibilité musculaire et qui entrent en activité lorsque la pression s'élève à l'intérieur de la vessie. Le seuil de sensibilité de ces terminaisons est très variable de l'une à l'autre, certaines réagissant à une pression de 8 centimètres d'eau, tandis que d'autres ne manifestent d'activité que pour une pression élevée de l'ordre de 25 centimètres d'eau. Les influx résultant de ces excitations passent par les nerfs hypogastriques et les nerfs pelviens mais il semble démontré que les excitations douloureuses correspondant à la distension maxima de la vessie passent surtout par les nerfs hypogastriques. Pendant la distension de l'urètre, les décharges passent aussi bien par les trois paires nerveuses ; enfin l'écoulement de liquide par l'urètre provoque des ripostes transmises uniquement par les nerfs honteux.

Origine du besoin d'uriner. — On a donné sur l'origine du besoin d'uriner plusieurs théories qui peuvent être ramenées à deux principales :

Pour les uns, quelques gouttes d'urine, chassées par une contraction de la vessie distendue, franchissent le sphincter interne à fibres lisses, et pénètrent dans l'urètre prostatique : elles produisent le besoin d'uriner, soit en irritant directement la muqueuse très sensible de cette partie de l'urètre (Goltz, Küss), soit en provoquant une contraction réflexe du sphincter externe strié (Landois, Mathias-Duval). La cystoradiographie a montré l'inexactitude de cette théorie : lorsque se produit le besoin d'uriner, on constate un changement de forme de la vessie, mais l'urètre reste fermé (Blum, Eisler et Hryntschak), et les sphincters ne s'ouvrent qu'au moment de la miction.

Pour Guyon, Mosso et Pellacani et d'autres, le besoin d'uriner a son siège dans la vessie elle-même : la seule distension de la paroi vésicale

(1) Talaat. *Journ. of Physiol.*, 1937, t. LXXXIX, p. 1.

suffit parfois à le provoquer, mais le plus souvent c'est la contraction réflexe du detrusor résultant de cette distension, qui, à cause de la fermeture des sphincters, élève fortement la pression intravésicale et fait naître le besoin.

Conditions dans lesquelles survient le besoin d'uriner. — Ces conditions varient suivant :

1° L'habitude. — Par l'habitude, le besoin se fait sentir à certaines heures de la journée, le matin au lever, le soir avant le coucher, même si l'on a uriné quelques instants auparavant, et aussi quand la vessie contient une quantité de liquide à peu près constante chez un même sujet (capacité psychologique de Janet) ;

2° Le sexe. — C'est également par un effet de l'habitude que la femme urine moins souvent, et en plus grande quantité à la fois (500 cm^3) que l'homme ; elle n'a pas, en effet, dans la vie sociale, les mêmes facilités que celui-ci pour évacuer sa vessie ;

3° La sécrétion plus ou moins rapide de l'urine. — Quand, par suite de l'abondance de la sécrétion urinaire, la vessie se remplit rapidement, sa sensibilité à la distension s'exagère, et la contraction réflexe qui provoque le besoin d'uriner se produit sous une capacité physiologique moindre ;

4° La composition de l'urine. — L'urine concentrée, ou chargée d'acide urique, provoquerait, d'après certains auteurs, des besoins d'uriner plus fréquents. Dans des expériences très rigoureuses faites récemment sur l'homme, Dennig (1) a étudié comparativement l'action de l'eau distillée, d'une urine acide, et d'une urine alcaline sur les contractions vésicales et le besoin d'uriner, puis celles d'urines, dont il modifiait la composition par une alimentation variée, sur les quantités émises à chaque miction. Il en a conclu que, dans les limites physiologiques, la composition de l'urine n'a aucune influence sur le besoin d'uriner.

Il n'en est pas de même si on injecte dans la vessie des solutions irritantes pour la muqueuse, comme le nitrate d'argent (Courtade et Guyon) ; il se produit alors de violentes contractions vésicales, accompagnées de fréquents besoins d'uriner, d'un véritable ténesme. C'est également par l'irritation qu'elles produisent sur la muqueuse vésicale que certaines boissons comme la bière, des médicaments comme l'urotropine, et les épices fortes causent assez fréquemment un vif besoin d'uriner ;

5° Les phénomènes psychiques tels que la représentation d'une

(1) Dennig, *Zeitschrift f. Biol.*, 1924, Bd. LXXX, pp. 239-254.

miction, provoquée par la vue d'un urinoir ou la perception du bruit d'un robinet qui coule, les émotions (frayeur), l'attention ont également une influence marquée sur l'apparition du besoin d'uriner.

Il en est de même encore des agents physiques tels que la température (froid extérieur en particulier), l'électricité, de diverses substances toxiques (strychnine, pilocarpine, etc.), des inflammations de la vessie (cystite) ou d'organes voisins (prostatite, métrite), et enfin de certaines maladies du système nerveux (myélites, neurasthénie).

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LE FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL VÉSICO-URÉTRAL

Les fonctions de l'appareil vésico-urétral (accumulation et évacuation de l'urine) sont surtout des actes réflexes. On a vu précédemment que chez le jeune (enfant ou animal) la miction est purement réflexe ; avec l'âge, on apprend à retenir les urines et à uriner volontairement : les fonctions gardent leur caractère primitif de réflexes, mais elles sont de plus soumises au contrôle de la volonté.

Centres réflexes vésicaux.

Les centres qui président au fonctionnement réflexe, que l'on étudiera d'abord, se trouvent situés : 1° à la périphérie (ganglions du sympathique ou du parasympathique) ; 2° dans la moelle lombo-sacrée (Budge, Masius) ; 3° au niveau du mésencéphale (Barrington).

Les fibres centrifuges et centripètes des réflexes vésico-urétraux sont intra et extra-médullaires ; ces dernières suivent la voie des nerfs hypogastriques, pelviens et honteux internes.

Centres périphériques. — La vessie isolée de l'organisme peut encore présenter pendant quelque temps des contractions rythmiques et automatiques (Sherrington, Stewart, Abelin, Bentrop et d'autres). Il en est de même de la vessie séparée du système nerveux central par la section des trois paires nerveuses qui se rendent au detrusor et aux sphincters. Ces contractions ont leur origine dans la paroi même de l'organe, constituée par des fibres musculaires parsemées, surtout à leur surface externe, de ganglions nerveux. Pour la vessie, comme pour le cœur, l'uretère et d'autres organes creux, on s'est demandé si l'automatisme était d'origine nerveuse ou musculaire : l'expérience suivante d'Elliott (1), favorable à la théorie neurogène, est la plus démonstrative qui ait été faite à ce sujet : cet auteur a essayé d'enlever complètement les ganglions du muscle vésical, *in situ*, chez le chat ; aussitôt après

(1) Elliott. *Journ. of Physiol.*, 1907, t. XXXV, p. 396.

l'opération, les contractions rythmiques persistaient, et on pouvait aussi en provoquer par l'excitation électrique. Au bout de 9 jours, alors que les ganglions étaient dégénérés — et non le muscle, qui ne dégénère pas (Elliott, Wijnen (1) — les contractions rythmiques étaient disparues, et le muscle répondait beaucoup plus faiblement à l'excitation électrique.

Généralement la vessie complètement isolée du système nerveux central présente d'abord une atonie complète avec rétention ; celle-ci est également due en partie à une occlusion plus hermétique du sphincter ; après un temps variable apparaissent ensuite des contractions du detrusor qui provoquent des évacuations incomplètes d'assez grandes quantités d'urine, dans l'intervalle desquelles quelques gouttes s'écoulent d'une manière continue, par suite d'une mauvaise occlusion vésicale.

Ces contractions réflexes que l'on observe ainsi sur la vessie complètement isolée de l'organisme, ou séparée du système nerveux central, ont leur centre dans les ganglions périphériques (plexus intravésical et juxtavésical). Elles ne peuvent être provoquées que par les excitations directes de la vessie (distension de l'organe) ou par celles qui, parties du rectum, atteignent ensuite la vessie, ou encore par l'élévation de la pression abdominale.

Le ganglion mésentérique inférieur a été longtemps considéré, lui aussi, à la suite de Sokownin, comme un centre réflexe pour les contractions vésicales : lorsque ce ganglion est isolé de la moelle, l'excitation du bout central d'un nerf hypogastrique sectionné produit la contraction de la vessie du côté opposé. Langley a montré que dans cette expérience il ne s'agit pas d'un véritable réflexe, mais de ce qu'il a appelé un « axon-reflex ».

Bien plus, l'existence même du réflexe ganglionnaire de Sokownin (réflexe d'axone de Langley) a été discutée par Aburel et A. et B. Chauchard (2) ; ces auteurs n'ont pu le reproduire lorsqu'ils avaient sectionné la totalité des voies centripètes reliant le ganglion mésentérique inférieur à la moelle et évité la diffusion du courant.

Centres médullaires. — On a décrit dans la moelle un centre (centre vésico-spinal de Budge) que certains localisent en partie dans la moelle lombaire (4e à 6e L.), en partie dans la moelle sacrée (2e à 4e S.), ces deux parties étant séparées par un segment médullaire qui n'a aucune influence sur la vessie. On a admis pendant longtemps, surtout par analogie avec ce que l'on observe sur les muscles du squelette, que la section transversale de la moelle au-dessus de la région lombaire, provoque, après une paralysie de courte durée, une augmentation de l'activité réflexe de la vessie, tandis que la destruction de la moelle lombo-sacrée, c'est-à-dire du centre lui-même, produit une paralysie

(1) Wijnen. *Arch. néerland. de Physiol.*, 1922, vol. VI, pp. 221-242.
(2) Aburel et A. et B. Chauchard. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1267.

vésicale durable, qui se traduit par un écoulement goutte à goutte de l'urine.

Des recherches plus récentes ont montré que les effets sur la vessie de la section de la moelle dorsale et de la destruction de la moelle lombo-sacrée ne correspondent pas exactement à la description précédente. Chez le chien (Freusberg, Mosso et Pellacani), chez le chat, le lapin et le singe (Sherrington) la section transversale de la moelle dorsale a d'abord pour conséquence la rétention d'urine par atonie vésicale et renforcement de l'occlusion sphinctérienne : la vessie est surdistendue par l'urine, et la miction se fait par regorgement. Quelques jours plus tard, l'excitabilité du detrusor réapparaît et même elle s'exagère : il se produit des contractions réflexes de ce muscle, qui permettent l'évacuation fréquente d'assez grandes quantités d'urine à la fois ; il reste cependant presque toujours du liquide dans la vessie.

Goltz et Ewald, Muller, dans des expériences sur le chien, ont obtenu les mêmes résultats à la suite de l'extirpation complète de la moelle lombo-sacrée.

Les observations cliniques de Muller, et celles plus récentes, de Head et Riddoch (1) et d'autres, faites sur des blessés de guerre, confirment les données des expériences sur les animaux : chez les sujets atteints de section complète ou de lésions importantes de la moelle, même de l'extrémité inférieure et de la queue de cheval, il y a d'abord rétention d'urine, puis, au bout d'un certain temps (le plus tôt vers 25 jours), si le cathétérisme a été pratiqué, il se produit des évacuations vésicales involontaires, régulières mais incomplètes, c'est la « miction automatique » ou mieux « miction réflexe périodique ». Ces évacuations sont fréquentes, par suite de l'hyperexcitabilité du detrusor.

Dans leur ensemble, ces faits expérimentaux et cliniques sont admis par la plupart des physiologistes et des neurologues. Seuls, Déjerine, Roussy et Rossi (2) les contestent ; ces derniers auteurs, ayant enlevé le cône terminal et la queue de cheval chez le chien ou le singe, n'ont observé, même après plusieurs mois, que de l'écoulement goutte à goutte de l'urine, et jamais de miction réflexe. Celle-ci ne serait possible, d'après eux, que quand les centres vésico-spinaux sont intacts.

Hermann, Morin et Vial (3), ont apporté récemment une confirmation des expériences de Roussy et Rossi. Ayant réussi à conserver en vie pendant 14 mois un chien dont la moelle était détruite jusqu'à D_1, ces auteurs ont bien observé pendant les premières semaines des mictions provoquées par différentes excitations, mictions qu'ils attribuent à une contraction énergique du muscle vésical rendu transitoirement hyperexcitable par la destruction de la moelle. Mais dans la suite ces mictions ont disparu et la rétention d'urine est demeurée abso-

(1) HEAD et RIDDOCH. *Brain*, 1917, vol. XL, pp. 188-263.
(2) ROUSSY et ROSSI. *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, 1908, vol. LXIV, pp. 608 et 640.
(3) HERMANN, MORIN et VIAL. *Bull. Acad. Médec.*, 1934, t. CXII, n° 39.

lue plus d'un an après la destruction des centres vésico-spinaux. Aussi Hermann (1) ne croit-il pas à la réapparition du fonctionnement spontané de la vessie après suppression de la moelle.

La « miction automatique » apparaît, suivant Head et Riddoch, quel que soit le niveau de la section ou de la lésion médullaires ; elle s'établit d'ailleurs, on l'a vu précédemment, même chez les animaux dont la vessie est complètement séparée du système nerveux central. Chez ces derniers, les contractions vésicales réflexes sont uniquement produites par les excitations qui partent de la vessie ou des organes voisins ; quand les centres médullaires sont intacts, il s'y ajoute celles qui proviennent de la surface cutanée : le grattage de la plante du pied, de la cuisse, de l'abdomen, le simple nettoyage du gland avant le cathétérisme suffisent très souvent à provoquer la « miction automatique ». Ces excitations cutanées peuvent encore produire en même temps la flexion des membres inférieurs, la sudation, etc. : ce réflexe en masse « maas reflex » (Head et Riddoch), caractéristique de l'automatisme médullaire, remplace les divers réflexes à signe local, que l'on observe chez le sujet normal. Ce qui distingue, d'autre part, les lésions de la partie inférieure de la moelle de celles des autres régions (dorsale et cervicale) c'est surtout que dans les premières il y a persistance d'un certain degré de sensibilité vésicale : le sujet peut avoir conscience de l'état de plénitude de la vessie et de sa contraction, et même éprouver le soulagement qui suit l'expulsion de l'urine. La cystite donne encore des douleurs.

Centres sous-corticaux. — Des expériences de Nüssbaum, Bechterew et Mislawsky, Karplus et Kreidl plaident en faveur de l'existence de centres vésicaux dans le thalamus et l'hypothalamus, mais elles ne sont pas suffisamment démonstratives. Il en est de même des observations cliniques dans lesquelles on a constaté des troubles vésicaux à la suite de lésions des noyaux sous-corticaux (thalamus, corps striés) dans diverses affections du système nerveux (encéphalite léthargique, paralysie agitante, etc.).

Tout récemment, Barrington (2), par une série d'expériences ingénieuses, a démontré qu'il existe très vraisemblablement, vers le milieu de la protubérance annulaire, un centre important qui tient sous sa dépendance la tonicité de la vessie et la possibilité de sa complète évacuation. Cet auteur provoquait les réflexes vésicaux non plus, comme on l'avait fait jusqu'alors, en excitant un nerf sensible, mais en employant l'excitant physiologique, la distension vésicale : il remplissait la vessie, chez le chat, au moyen d'un cathéter et sous une pression constante, jusqu'à ce qu'il se produisît une contraction ; à ce moment il retirait rapidement le cathéter, et il examinait ensuite si, dans la miction ainsi provoquée, la totalité du contenu vésical avait été expul-

(1) Hermann. *Biologie Médicale*, 1936, t. XXVI, n° 5.
(2) Barrington. *Brain*, 1921, vol. XLIV, p. 23.

sée. Par des sections transversales successives de bas en haut, moelle épinière, puis bulbe, puis protubérance, il recherchait quelle région du système nerveux devait rester en relation avec la vessie pour que l'évacuation du réservoir fût complète : la section au-dessous du milieu de la protubérance supprimait le tonus vésical, c'est-à-dire la faculté d'adaptation de l'attitude de l'organe au volume du contenu, pour une pression à peu près constante, et il y avait toujours un résidu après miction. La section au-dessus respectait le tonus, et l'évacuation était complète. A la suite d'expériences, datant de 1925, dans lesquelles il a utilisé la méthode électrolytique de Sellier et Verger, et l'instrument stéréotaxique de Clarke, Barrington (1) a localisé plus exactement encore ce centre chez le chat. Il siège dans « une petite partie du cerveau, juste à la partie ventrale sur le bord interne du pédoncule cérébelleux supérieur, à partir, en arrière, du niveau du milieu du noyau moteur du Ve nerf, jusqu'à la hauteur, en avant, de l'extrémité antérieure du cerveau postérieur ». La destruction de cette région rend l'animal définitivement incapable de vider complètement la vessie, si la lésion est bilatérale, mais non si elle est unilatérale.

Beattie et Kerr (2) (1935) différencient dans l'hypothalamus deux centres :

L'un est situé dans l'hypothalamus postérieur et la partie supérieure du mésencéphale et son excitation produit l'inhibition du tonus vésical ;

L'autre se trouve à la partie antérieure de l'hypothalamus ; son excitation est suivie d'augmentation du tonus et des contractions vésicales.

Voies centrifuges.

a) ***Intramédullaires.*** — Les expériences de Mosso et Pellacani sur le chien ont nettement montré que les fibres centrifuges qui se rendent à la vessie (et aux sphincters urétraux) passent dans la moitié postérieure de la moelle ; Stewart (3) (1899), puis Spiegel et Pherson (4) (1925) opérant sur le chat les ont localisées plus exactement dans la partie postérieure des cordons latéraux. Il est vraisemblable qu'il en est de même chez l'homme.

Ces fibres s'entre-croisent en partie entre le bulbe et le premier segment cervical, en partie dans la moelle lombaire (expériences de Stewart sur le chat). Pour les fibres contenues dans les nerfs hypogastriques, il existe un troisième entre-croisement partiel périphérique dans le ganglion mésentérique inférieur (Langley et Anderson).

(1) Barrington. *Quaterly Journ. of Physiol.*, 1925, vol. XV, pp. 81-102.
(2) Beattie et Kerr. *Brain*, 1936, t. LIX, p. 302.
(3) Stewart. *Americ. Journ. of Physiol.*, 1899, vol. II, p. 182 et 1899, vol. III, p. 1.
(4) Spiegel et Pherson. *Pflügers Archiv.*, 1925, vol. CCVIII, pp. 570-573.

b) ***Voies extra-médullaires.*** — Par les racines antérieures de la moelle lombo-sacrée (voir Nerfs du système vésico-urétral) les fibres centrifuges vésicales gagnent les nerfs pelviens, hypogastriques et honteux internes, ainsi qu'il résulte des expériences dans lesquelles on a pratiqué soit leur excitation, soit leur section.

1. Excitation. — a) *Nerfs pelviens.* — L'excitation du bout périphérique d'un de ces nerfs sectionné, ou des racines sacrées antérieures provoque, chez tous les animaux sur lesquels on a expérimenté (Elliott) une forte contraction de la vessie, plus marquée du côté excité, et une augmentation considérable de la pression intravésicale. D'après Langley et Anderson, l'excitation se propage au côté opposé par conduction musculaire directe.

L'action inhibitrice sur les sphincters de l'excitation des nerfs pelviens, admise par von Zeissl et par Elliott, est niée par Reyfisch et d'autres.

Le mécanisme de l'action motrice des nerfs pelviens a été précisé récemment par divers auteurs.

Aburel et A. et B. Chauchard ont étudié l'excitabilité des fibres centrifuges du nerf pelvien destinées à la vessie : ces fibres ont une chronaxie d'environ 0,57 σ, identique à celle de la paroi musculaire vésicale.

D'autre part, Henderson et Roepke (1934) ont montré que, pendant l'excitation du parasympathique, le perfusat d'une vessie de chien contient de l'acétylcholine. Le nerf érecteur d'Eckhardt est donc cholinergique (démonstration déjà faite par Bacq pour les filets vaso-dilatateurs de ce nerf destinés au pénis). Toutefois, d'après Henderson et Roepke, seul le tonus vésical relèverait d'un mécanisme cholinergique et serait supprimé par l'atropine ; le mécanisme contractile serait d'un type différent.

b) *Nerfs hypogastriques.* — D'après Elliott, l'excitation des nerfs hypogastriques produit, chez tous les mammifères soumis à l'expérience, la contraction du sphincter lisse, et celle du muscle du trigone, auxquelles peuvent s'ajouter d'autres phénomènes suivant trois types : chez le furet (type I) on constate en même temps une contraction de toute la vessie ; chez le chat (type II) c'est au contraire une inhibition de l'organe ; chez le chien (type III) il n'y a ni l'une, ni l'autre.

Les observations cliniques et les recherches pharmacologiques tendent à prouver que chez l'homme les nerfs hypogastriques n'ont pas d'action inhibitrice sur la vessie.

La chronaxie du nerf hypogastrique moteur est trois fois plus élevée que celle du nerf pelvien. Cette différence place le premier dans le groupe sympathique alors que le nerf pelvien entre dans le groupe parasympathique (Aburel et A. et B. Chauchard) (1).

(1) Aburel et A. et B. Chauchard. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. CVII, p. 1036.

c) *Nerfs honteux.* — L'excitation électrique du bout périphérique des nerfs honteux provoque la contraction du sphincter strié : contrairement à ce qui se passe pour les nerfs pelviens et hypogastriques, le curare supprime les effets de cette excitation.

2. Section. — Les résultats des expériences dans lesquelles on a sectionné les différents nerfs qui se rendent à l'appareil vésico-urétral peuvent se résumer de la manière suivante :

1. — **Nerfs pelviens.** — a) *Un seul nerf pelvien.* — La section provoque le relâchement passager de la moitié correspondante de la vessie.

b) *Les deux nerfs pelviens.* — On constate d'abord, à la suite de leur section, l'atonie vésicale et un renforcement de l'occlusion sphinctérienne : l'obstacle au cathétérisme est augmenté (Lannegrâce) (2) ; il y a rétention de l'urine, la vessie est surdistendue et la miction se fait goutte à goutte, par regorgement. On peut vider l'organe par pression extérieure sur l'abdomen, mais l'évacuation n'est jamais complète, (Barrington). Après quelques jours (2 à 19 chez le chat, Barrington), on voit s'améliorer la contractilité de la vessie qui se vide de temps en temps d'une manière réflexe, mais toujours incomplètement. L'occlusion des sphincters est alors moins parfaite que chez l'animal normal : l'obstacle au cathétérisme est diminué (Lannegrâce). Dans l'intervalle des mictions l'animal est constamment mouillé, et chacun de ses mouvements est accompagné de l'émission d'une petite quantité d'urine. Fontaine et Bérard ont obtenu des résultats du même ordre par section des deux nerfs pelviens ; après une paralysie passagère de la vessie, ils ont vu réapparaître au bout de quelques semaines des mictions spontanées. Langworthy et Hesser ont obtenu le même résultat par section de toutes les racines sacrées. C'est aussi à très peu près ce que l'on observe à la suite de la section des trois paires nerveuses qui se rendent à la vessie et à l'urètre, ainsi qu'après les sections ou les lésions médullaires (voir Centres médullaires).

2. — **Nerfs hypogastriques.** — Leur section diminue la capacité vésicale par suppression des fibres inhibitrices du detrusor ; les mictions sont, par suite, un peu plus fréquentes. La fermeture des sphincters n'est guère modifiée.

3. — **Nerfs honteux.** — La section de ces nerfs produit chez le chat (Barrington) une incontinence tantôt légère, tantôt assez marquée (écoulement par gouttes à l'occasion des mouvements). Chez le chien on n'observe qu'un léger relâchement des sphincters (Dennig). La fonction du detrusor n'est guère troublée. La sensibilité de l'urètre disparaît, et les animaux ne savent plus quand la miction est terminée.

(1) Lannegrace. *C. R. Acad. des Sciences*, Paris, 1892, vol. CXIV, pp. 789-791.

4. — **Les deux nerfs pelviens et les deux nerfs hypogastriques.** — On a les mêmes résultats que par la section des deux nerfs pelviens (voir 1, b) avec occlusion sphinctérienne plus mauvaise.

5. — **Les deux nerfs pelviens et les deux nerfs honteux.** — Mêmes résultats que par la section des deux nerfs pelviens et des deux nerfs hypogastriques (voir 4) avec une occlusion sphinctérienne plus mauvaise encore (Barrington chez le chat, Dennig chez le chien).

6. — **Les deux nerfs hypogastriques et les deux nerfs honteux.** — Tandis que la section séparée de chacune de ces deux paires nerveuses n'a, chez le chien, qu'une action inhibitrice nulle ou à peine marquée sur l'occlusion sphinctérienne, leur section simultanée produit une incontinence sévère. Chez le chat (Barrington) on observe les mêmes effets que par la section des deux nerfs honteux (voir 3).

7. — **Les deux nerfs hypogastriques et un seul nerf pelvien.** — Ces sections ne produisent pas de trouble appréciable (Lannegrâce).

8. — **Les trois paires nerveuses.** — L'ensemble de ces sections correspond à l'isolement complet de la vessie et de l'urètre du système nerveux central. On en a décrit les effets précédemment (voir Centres périphériques).

Il résulte de toutes ces expériences que les trois paires nerveuses (nerfs pelviens, hypogastriques et honteux) participent à l'évacuation comme à la contention de l'urine : pour l'évacuation, les nerfs pelviens l'emportent sur les autres, pour la contention les trois paires nerveuses se compensent plus ou moins complètement ; l'action des nerfs pelviens est indirecte et dépend de l'état de contraction (contention moins bonne) ou de relâchement (contention meilleure) du detrusor, celle des nerfs hypogastriques s'exerce sur les fibres du sphincter lisse, celle des nerfs honteux sur celles du sphincter strié.

Voies centripètes.

Extra-médullaires. — Les fibres centripètes extra-médullaires qui conduisent la sensibilité vésicale et urétrale sont contenues dans les trois paires nerveuses pelvienne, hypogastrique et honteuse. Pour Langley et Anderson, 1/10 des fibres dans le nerf hypogastrique et 1/3 dans le nerf pelvien sont centripètes.

Le rôle respectif des trois paires nerveuses dans la transmission de la sensibilité vésicale peut, à la suite de travaux expérimentaux récents, être précisé de la façon suivante :

Les nerfs hypogastriques et pelviens interviennent pour conduire les sensations fournies par la contraction de la vessie, sa réplétion ainsi

que le besoin d'uriner (expériences de Dennig sur le chien, observations de Kocher, Müller, Head et Riddoch chez l'homme), mais le rôle le plus important appartient aux nerfs pelviens : quand ils sont seuls intacts, il est possible, en distendant la vessie, de provoquer un violent besoin d'uriner. Par contre, l'anesthésie épidurale, qui équivaut à une section physiologique des racines sacrées, amène une insensibilité totale de la vessie à la distension.

De plus l'étude oscillographique des influx centripètes provenant de la vessie montre que les nerfs pelviens enregistrent plus fidèlement les variations de la pression intravésicale que les nerfs hypogastriques (expériences de Talaat chez le chien).

Quant aux nerfs hypogastriques, ils semblent transmettre plus particulièrement les impressions douloureuses.

L'excitation du bout central du nerf hypogastrique provoque des douleurs (Langley), des variations tensionnelles dans la circulation générale (Leriche et Stricker), une contraction réflexe de la vessie (Aburel et A. et B. Chauchard). Ces derniers auteurs ont mesuré la chronaxie de ces voies centripètes du nerf hypogastrique. Pour les fibres qui entrent en jeu dans le réflexe moteur de la vessie, ils ont trouvé une chronaxie de 2 millièmes de seconde, chronaxie généralement trouvée pour les nerfs du système sympathique. Leur temps de sommation est de 3 secondes, égal à celui des fibres centrifuges du même nerf, très inférieur à celui de ses fibres centripètes qui entrent en jeu dans le réflexe vaso-moteur et qui est de 8 secondes.

Talaat a également étudié chez le chien le réflexe vaso-moteur, qu'il a provoqué, non plus par excitation du nerf hypogastrique, mais par forte distension vésicale. Il a vu que la section des nerfs pelviens était sans effet sur la production de ce réflexe tandis qu'il est généralement aboli après section des nerfs hypogastriques ; dans les cas où il est seulement atténué, l'ablation du ganglion mésentérique inférieur le fait alors disparaître totalement. Il en conclut que les nerfs hypogastriques ont pour fonction principale de conduire les impressions douloureuses au système nerveux central.

Au point de vue topographique, Fröhlich et Meyer admettent que le nerf hypogastrique transmet surtout les impressions sensibles provenant de la région sphinctérienne. Ginestie (1937) (1), élève de Jeanbrau et de Delmas, considère que la sensibilité vésicale est assurée par deux voies : la voie principale des nerfs érecteurs et une voie accessoire, celle du nerf hypogastrique, par laquelle seraient drainées seulement les excitations sensibles provenant du péritoine vésical (et peut-être celles de la région du col).

Quant aux nerfs honteux, ils réalisent l'innervation sensible de l'urètre postérieur, soit pendant sa distension, soit pendant le passage de l'urine.

(1) Ginestie. L'innervation de la vessie. Systématisation. Déductions cliniques et chirurgicales. *Thèse Montpellier*, 1937.

Voies intramédullaires. — Les fibres conductrices de la sensibilité vésicale et urétrale gagnent la moelle uniquement par les racines postérieures. On admet généralement, d'après certaines observations faites sur des malades atteints d'affections médullaires (tabès, syringomyélie) que ces fibres suivent, dans la moelle, la voie des cordons latéraux, dans le tractus spinothalamicus. On ignore si elles sont entre-croisées ou non.

Miction réflexe.

Les centres et les voies centrifuges et centripètes que l'on vient de décrire permettent la « miction automatique » et la miction réflexe. On a vu que les centres périphériques, avec ou sans les centres médullaires, suffisent pour la première, chez les animaux dont la vessie a été séparée expérimentalement du système nerveux central par la section des trois paires nerveuses qui se rendent à la vessie et à l'urètre, et chez les sujets chez lesquels il existe une section totale ou des lésions graves de la moelle. L'évacuation est toujours incomplète. Pour la miction réflexe, telle qu'elle se fait dans les conditions normales chez l'enfant et même chez l'adulte, avec évacuation complète, l'intégrité des centres sous-corticaux, en particulier des centres mésencéphaliques (Barrington), est indispensable.

Le mécanisme de la miction réflexe nécessite, d'après les données classiques, la mise en jeu de deux réflexes dont les centres siégeraient dans la région lombo-sacrée de la moelle :

Un réflexe de contraction de la vessie par distension de l'organe ;

Un réflexe d'inhibition du sphincter externe strié, dû à l'irritation de la muqueuse urétrale par les quelques gouttes d'urine qui pénètrent dans l'urètre prostatique, sous la poussée de la contraction vésicale.

Barrington, dans des expériences récentes (1921) a montré que ce mécanisme est beaucoup plus complexe : chez des chiens décérébrés, il sectionne l'urètre juste au-dessous de la vessie, et il introduit dans chacun des segments urétral et vésical un tube de verre relié à un manomètre, de manière à pouvoir mesurer en même temps la pression dans l'urètre et dans la vessie. Il pratique ensuite suivant les combinaisons les plus variées, la section des diverses paires nerveuses qui se rendent à l'appareil vésico-urétral, et cherche à provoquer la miction réflexe par l'excitant normal, le remplissage de la vessie. Ses conclusions sont les suivantes : cinq réflexes interviennent dans l'acte de la miction, trois pour produire la contraction vésicale, deux pour inhiber l'urètre. Ce sont :

Premier réflexe. — Réflexe de contraction par distension de la vessie (voies centripète et centrifuge : nerf pelvien).

Deuxième réflexe. — Réflexe de contraction dû au passage de l'urine à travers l'urètre (voie centripète : nerf honteux ; voie centrifuge : nerf pelvien).

Troisième réflexe. — Réflexe de contraction dû à la distension de l'urètre postérieur (voies centripète et centrifuge : nerf hypogastrique).

Quatrième réflexe. — Réflexe de relâchement de l'urètre dû au passage de liquide à travers l'urètre (voies centripète et centrifuge : nerfs honteux).

Cinquième réflexe. — Réflexe de relâchement de l'urètre dû à la contraction vésicale (voie centripète : nerf pelvien ; voie centrifuge : nerf honteux).

La miction réflexe résulte de l'association de ces divers réflexes, qui se suivent automatiquement de la manière suivante : le remplissage de la vessie produit des contractions (réflexe 1) qui déclenchent un relâchement de l'urètre (réflexe 5). L'urine pénètre dans l'urètre et, en passant à travers le canal, le relâche encore plus (réflexe 4) tout en provoquant des contractions vésicales qui persistent pendant toute la durée de la miction (réflexe 2). L'utilité du troisième réflexe reste inexpliquée.

Barrington a montré de plus qu'après section de la moelle les troisième, quatrième et cinquième réflexes sont conservés, tandis que le premier et le deuxième sont abolis. C'est par là qu'il explique la miction incomplète et le résidu vésical après section de la moelle.

Les réflexes vésicaux (contraction et miction réflexes) ne sont pas seulement provoqués par la mise en jeu de la sensibilité vésicale, en particulier par l'excitant physiologique, la distension de l'organe, mais encore par les excitations de tous les nerfs sensibles (les pneumogastriques feraient exception — Nawrocky et Skabitchewsky (1) contrairement à Mosso et Pellacani). La distension de l'intestin provoque, par exemple, des réactions vésicales tantôt dans le sens de l'inhibition, tantôt dans le sens du renforcement des contractions (Morin) (1934). L'excitation des nerfs sensoriels et même les excitations d'origine cérébrale comme le travail mental, certaines émotions (la peur), l'idée de miction, la vue d'un urinoir, la perception du bruit d'un robinet qui coule, déterminent aussi des réflexes qui, dans ces derniers cas, sont dans une certaine mesure des réflexes conditionnels. La vessie réagit à ces diverses excitations avec une très grande facilité : « elle est un esthésiomètre plus sûr que la pression sanguine, et pas inférieur à l'iris même » (Mosso et Pellacani).

Centres corticaux. — Contrôle volontaire exercé sur l'appareil vésico-urétral.

Centres moteurs. — L'excitation, chez le chien, le lapin, le singe, du gyrus sigmoïde (droit ou gauche), en avant et en arrière du sillon crucial au voisinage de la ligne médiane, provoque des contractions du

(1) NAWROCKY et SKABITSCHEWSKY. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1891, vol. XLIX, pp. 141-158.

detrusor avec évacuation plus ou moins complète du réservoir urinaire (Bochefontaine (1), François Frank, Bechterew et Mislawsky (2), Sherrington) ; la même excitation agit également sur les sphincters pour produire soit la contraction de l'urètre (François-Frank, Meyer), soit son relâchement (François-Frank, Reimers). Existe-t-il dans l'écorce cérébrale un véritable centre pour le detrusor d'une part, pour les sphincters d'autre part ? Existe-t-il un centre commun dont l'excitation aurait à la fois pour conséquences la contraction de l'un et l'inhibition des autres ? L'excitation cérébrale n'agirait-elle pas simplement sur les centres sous-corticaux ou médullaires pour provoquer des réflexes vésicaux et urétraux ? Autant de questions qui ne sont pas résolues. Il est probable cependant que l'écorce cérébrale exerce un double rôle, comme centre et comme origine de réflexes.

Les lésions de la région motrice du cerveau peuvent également, chez l'homme, donner lieu à des troubles vésicaux (nombreuses observations sur des blessés de guerre) ; une lésion unilatérale suffit à les provoquer, mais ils disparaissent rapidement, la suppléance se faisant par l'hémisphère du côté opposé. Les troubles persistent d'une manière durable, quand les lésions sont bilatérales. D'après certains auteurs [Czylharz et Marburg, Pfeifer (3)], il existerait un centre vésical au voisinage du centre pour les mouvements de la hanche ; suivant d'autres [Foerster (4), Kleist (5)] il y en aurait un second dans le lobule paracentral, voisin du centre pour les mouvements du pied, mais leur action respective sur le detrusor ou sur les sphincters n'est pas encore nettement élucidée.

D'après Langworthy et Hesser (1936), l'extirpation de la région motrice de l'écorce cérébrale d'un côté amène une diminution de la capacité vésicale ; une nouvelle diminution se produit après l'ablation du cortex moteur de l'autre côté. Si l'on pratique ensuite la décérébration, le volume vésical ne varie plus. La vessie perdrait jusqu'à un certain point son pouvoir de s'accommoder à son contenu.

Malgré leur imprécision, ces résultats expérimentaux et ces observations cliniques plaident en faveur de l'existence de centres corticaux pour la vessie reliés aux centres sous-corticaux et médullaires, et associés avec eux dans leur fonctionnement. Ce sont ces centres corticaux qui permettent le contrôle volontaire des fonctions de l'appareil vésico-urétral : la mise en train de la miction, son interruption brusque quand elle est en cours, et au besoin la contention de l'urine dans la vessie par la contraction du sphincter strié. Quant au rôle de l'écorce cérébrale comme origine de réflexes vésicaux, il n'est pas douteux, ainsi qu'on l'a vu précédemment.

(1) Bochefontaine. *Archiv. de Physiol. norm. et path.*, 1876, 2e série, t. III, p. 140.
(2) Bechterew et Mislawsky. *Neur. Zentralblatt*, 1888, Bd. VII, pp. 505-509.
(3) Pfeifer. *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. Psychiatrie*, 1919, Bd. XLVI, p. 173.
(4) Foerster. *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie*, 1918, Bd. LXXIV, p. 582.
(5) Kleist. *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie*, 1918, Bd. LXXIV, p. 543.

Centres sensitifs. — Les lésions corticales ne causent guère de troubles de la sensibilité vésicale, de sorte que l'on ne sait pas où localiser l'aire corticale nécessaire à la perception du besoin d'uriner. Adler croit pouvoir situer le centre pour cette sensation au niveau du gyrus fornicatus, mais son opinion repose sur des bases insuffisantes.

Voies intracérébrales.

1. ***Voies centrifuges.*** — Chez les animaux, ces voies passent par la capsule interne avec relais dans le thalamus suivant les uns (Bechterew et Mislawsky), sans relais suivant les autres. L'excitation électrique de la capsule interne provoque, en effet, des contractions vésicales (Bechterew et Mislawsky).

Il doit en être de même chez l'homme : les lésions de la capsule interne produisent des troubles vésicaux (rétention d'urine, puis évacuations automatiques ou difficulté de la miction volontaire, qui reste possible) ; ces troubles disparaissent rapidement parce que l'hémisphère intact suffit à la fonction. De la capsule interne, les fibres centrifuges gagnent ensuite les pédoncules cérébraux.

2. ***Voies centripètes.*** — On ne connaît de leur trajet qu'un point très limité dans le mésencéphale (entre l'aqueduc de Sylvius et la racine mésencéphalique du trijumeau), dont la destruction bilatérale supprime définitivement la sensation du besoin d'uriner (Barrington).

PHARMACOLOGIE DE LA VESSIE

On ne parlera ici que des substances dont l'étude présente quelque intérêt au point de vue de l'innervation de l'appareil vésico-urétral.

D'une manière générale les poisons qui agissent sur le système sympathique, comme l'adrénaline, exercent sur la vessie la même influence que le nerf hypogastrique, et ceux qui influent sur le parasympathique, comme la pilocarpine et la physostigmine, ont sur la vessie une action comparable à celle du nerf pelvien. Les résultats observés présentent cependant quelques variations suivant l'espèce animale, et suivant les doses de poison employées.

Boeminghaus (1) en 1923 a, le premier, étudié par la méthode pharmacologique la répartition des fibres sympathiques et parasympathiques dans la musculature vésico-urétrale, découpée en petites bandes prises en diverses régions de cette musculature. Il a vu que les trois quarts supérieurs du detrusor se contractent sous l'action de la pilocarpine, et non de l'adrénaline : ils reçoivent donc exclusivement des fibres para-

(1) Boeminghaus. *Zeitsch. f. d. ges. exp. Med.*, 1923, Bd. XXXIII, p. 378.

sympathiques. C'est l'inverse pour le sphincter lisse et le trigone qui sont par conséquent innervés par des fibres sympathiques. Le quart inférieur du corps vésical réagit aux deux substances ; il a donc une innervation mixte. Young et Macht, par la même méthode, ont confirmé les résultats de Boeminghaus qui s'accordent d'autre part avec les recherches de Fagge, de Wesson et d'autres, d'après lesquelles la partie supérieure et la partie inférieure de la vessie ont une origine embryologique différente.

Boeminghaus n'ayant pas, dans ses recherches, observé d'action inhibitrice sur les muscles (detrusor et sphincter) en a conclu qu'il n'existe pas de nerfs directement inhibiteurs pour l'appareil vésico-urétral, et que l'inhibition de ces muscles se ferait par des réflexes périphériques, mais Ikoma, par la même méthode que la sienne, a vu se produire l'inhibition du detrusor par l'adrénaline, de sorte que l'opinion de Boeminghaus paraît peu vraisemblable.

L'atropine inhibe le detrusor chez le chat : son action est donc, sur la vessie comme sur d'autres organes (cœur, glandes), antagoniste de celle de la pilocarpine et de la physostigmine. Le curare paralyse, chez le chat, le sphincter strié, tandis que le detrusor continue à se contracter normalement (Barrington). Langley et Anderson (1) ont utilisé la nicotine pour établir les relais ganglionnaires sur le trajet des fibres qui se rendent à l'appareil vésico-urétral.

ABSORPTION PAR LA VESSIE

La question de l'absorption par la vessie a été étudiée par un grand nombre d'expérimentateurs : les uns (Küss, Guyon, Pousson et Ségalas, etc.), sont d'avis que la paroi vésicale est absolument imperméable aux substances qui sont contenues dans le réservoir, les autres (Ségalas père et fils, Kaupp, Paul Bert, Brown-Séquard, Ashdown et d'autres) admettent, au contraire, que cette paroi possède un certain pouvoir d'absorption.

Quand la muqueuse est lésée, le passage des substances introduites dans la vessie, après ligature des uretères et de l'urètre, n'est pas douteux. Quand elle est normale, l'absorption est encore possible, mais elle est toujours très lente ; la démonstration en a été faite pour nombre de corps : urée (Ashdown), eau, glucose (Gerota), alcaloïdes (Ségalas), iodure de potassium (Demarquay), cocaïne et alypine (Macht), alcool (Völtz, Baudrexel et Dietrich). Nicloux et son élève Victoire Nowicka (2) ont repris récemment (1913) l'étude de la perméabilité et du pouvoir absorbant de la vessie en employant l'alcool ; ils ont tiré de leurs expériences, nombreuses et variées, les conclusions suivantes :

(1) Langley et Anderson. *Journ. of Physiol.*, 1895, vol. XVIII, p. 71.
(2) Nicloux et Nowicka. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1913, vol. XV, p. 296.

« La vessie est perméable pour l'alcool : l'épithélium vésical se laisse traverser dans les deux sens, le passage peut se faire de l'urine dans le sang et du sang vers l'urine, il dépend de la différence de concentration.

« Cette perméabilité est certainement de même ordre pour d'autres substances, comme le montrent les expériences d'un grand nombre d'expérimentateurs, mais très vraisemblablement cette propriété n'est pas générale. »

On a objecté aux expériences qui démontrent la perméabilité vésicale, que les substances introduites dans la vessie restent pendant quelque temps en contact avec la muqueuse urétrale dont la capacité d'absorption est très grande (Alling, Pousson et Sigalas). Nicloux et Nowicka ont réfuté cette objection : « Il n'y a pas lieu, disent-ils, de faire jouer à l'urètre seul un pouvoir absorbant, nos expériences démontrent, en effet, que la vessie est perméable et jouit d'un pouvoir d'absorption considérable. »

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'APPAREIL VÉSICO-URÉTRAL

L'appareil vésico-urétral peut être atteint de troubles dont les plus importants sont l'incontinence et la rétention d'urine. Ces troubles sont d'origine mécanique par lésions locales de la vessie et de l'urètre, ou d'origine nerveuse, par lésions du système nerveux central ou périphérique, ou purement fonctionnels. Ces derniers sont ceux chez lesquels on ne trouve aucune lésion locale ou nerveuse.

Troubles d'origine mécanique. — Les incontinences mécaniques sont généralement le résultat de malformations congénitales ou de traumatismes (accidentels ou opératoires) qui intéressent les sphincters : il y a absence ou suppression des moyens de contention de l'urine.

Les rétentions mécaniques se rencontrent dans les rétrécissements, les calculs et la compression de l'urètre, dans l'adénome, le cancer et les abcès de la prostate. Il s'y ajoute fréquemment un élément nerveux, en particulier dans l'hypertrophie prostatique (inhibition réflexe du detrusor, ou mieux, dans la rétention incomplète et chez le prostatique « sans prostate » suppression du deuxième réflexe de Barrington, par troubles de la sensibilité de la muqueuse urétrale, G. Lemoine). On a parlé aussi, pour expliquer le « prostatisme », d'un facteur humoral (voir Prostate).

Troubles d'origine nerveuse. — On les a décrits en étudiant l'influence du système nerveux sur l'appareil vésico-urétral ; on peut les résumer de la manière suivante : Toutes les lésions, consécutives à un traumatisme ou à une infection, qui touchent à l'innervation de l'appareil vésico-urétral, que ce soit au niveau de l'écorce cérébrale, des régions

sous-corticales, de la moelle ou des nerfs périphériques pelviens, ont pour conséquence d'abord une paralysie du detrusor et un renforcement de l'occlusion sphinctérienne : d'où rétention d'urine, surdistension de la vessie et miction par regorgement. Quand les lésions sont unilatérales, ou peu importantes, les fonctions vésicales se rétablissent peu à peu. Au stade de rétention fait suite, après un temps variable, un stade de « miction automatique » ou mieux de « miction réflexe périodique » avec fréquence des mictions par suite de l'hyperexcitabilité du detrusor ; dans les lésions corticales l'évacuation de la vessie est en principe (c'est le cas chez les animaux) complète comme chez le jeune enfant ; si les lésions sont médullaires ou périphériques, elle est incomplète. Suivant le siège de la lésion, la sensibilité vésicale est ou non conservée, sans qu'il y ait de modification dans les caractères de la miction.

Troubles fonctionnels. — Les troubles fonctionnels (incontinence, y compris l'incontinence essentielle, pollakiurie, spasmes de l'urètre, bégaiement urinaire, rétention) sont en général des réflexes vésico-urétraux — moteurs ou inhibiteurs — exagérés, qui se produisent le plus souvent chez des sujets prédisposés (psychopathie, déficience intellectuelle). L'arc réflexe est intact et fonctionne normalement : ce qui est anormal c'est d'une part l'excitation qui provoque le réflexe ; c'est d'autre part et surtout le déséquilibre du contrôle cérébral. Les excitations qui donnent naissance à ces troubles fonctionnels proviennent de sources diverses : de l'appareil vésico-urétral, des régions voisines en particulier de la zone génitale, de régions plus éloignées, et enfin du cerveau lui-même : on en trouvera de nombreux exemples dans les traités d'Urologie et de Neurologie.

PROSTATE

PAR

Ch. DUBOIS
Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lille

et

G. BIZARD
Assistant de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Lille

La prostate, chez l'homme adulte, a la forme et le volume d'une châtaigne. Elle est traversée par la première partie de l'urètre (urètre prostatique) qui la divise en deux portions très inégales, l'une pré-urétrale, l'autre, la plus importante, post-urétrale. Cette dernière est également traversée par les canaux déférents qui vont s'aboucher dans l'urètre postérieur de chaque côté du verumontanum.

Ces rapports intérieurs de la prostate sont d'ailleurs variables suivant l'espèce animale, et on n'a guère jusqu'ici retrouvé cette disposition que chez le chien, dont la prostate est semblable à celle de l'homme.

La partie pré-urétrale de la prostate est presque exclusivement formée d'éléments musculaires ; la partie post-urétrale (les 5/6 du volume total) contient du tissu glandulaire, comprenant 30 à 50 lobules constitués par des acini auxquels font suite les canaux excréteurs, au nombre de 15 à 32, qui s'ouvrent, eux aussi, dans l'urètre prostatique, dans les rigoles du verumontanum. Il existe également, à côté du tissu glandulaire, de nombreuses fibres musculaires lisses disposées dans le sens longitudinal au niveau des tubes excréteurs, dans le sens circulaire au niveau des alvéoles (Rudinger, Griffiths, Lusena).

Les glandes prostatiques de l'homme apparaissent au commencement du troisième mois, sous l'aspect de bourgeons pleins nés du revêtement endodermique du sinus uro-génital. Chez la femme, le développement des glandes urétrales reproduit celui des glandes prostatiques de l'homme ; elles évoluent toutefois plus lentement et n'atteignent jamais l'importance de celles-ci ; glandes prostatiques rudimentaires, elles peuvent, comme chez l'homme, produire des concrétions azotées.

Quoi qu'il en soit, chez le fœtus mâle du quatrième mois, la prostate est représentée par quatre bourgeons pleins, implantés sur l'épithélium urétral ; puis ces bourgeons se multiplient, s'accroissent, se creusent au cinquième mois, se groupent en deux amas, un droit et un gauche. Dans le même temps, les parois de l'urètre s'épaississent, acquièrent

du tissu musculaire lisse et forment un bourrelet annulaire, dans la masse duquel sont engagées les portions glandulaires formées.

Quant à l'utricule prostatique qui, chez l'adulte, s'ouvre dans le verumontanum, entre les deux canaux éjaculateurs, c'est un organe rudimentaire exclusivement formé par l'extrémité caudale non oblitérée des deux canaux de Müller : la résorption de la cloison qui les sépare produit l'apparition d'un petit tube impair, situé contre la prostate. Peu apparent chez l'homme, cet organe prend un volume considérable chez les carnassiers, les ruminants et se divise, comme chez la femelle, en deux portions : vaginale et utérine. Il correspond, chez l'homme, au vagin.

Pour Perna (1924 et 1925), ce serait aux dépens de la paroi dorsale du sinus uro-génital, après l'atrophie de l'extrémité caudale des conduits de Müller, que naîtrait l'utricule prostatique : de nombreuses glandes prostatiques prendraient origine du revêtement du sinus uro-génital pour constituer le lobe moyen, considéré souvent comme une formation inconstante et variable, et qui, pour Perna, représenterait le lobe glandulaire utriculaire de la prostate.

La prostate est surtout connue, du point de vue physiologique, comme glande exocrine. On lui a également attribué une fonction endocrine, dont l'existence reste très hypothétique.

Le produit de la sécrétion est un liquide peu épais, lactescent, légèrement alcalin sur le vivant (Posner) acide sur le cadavre (Pœhl), qui contient des sels minéraux (chlorures, surtout NaCl, sulfates Ca et Mg, phosphates Na, Ca et Mg) de l'albumine mais pas de mucine, des globules de lécithine, qui donnent au liquide son aspect laiteux, des corpuscules particuliers, incolores ou brunâtres, qui présentent la réaction des corps amyloïdes, des éléments figurés (cellules épithéliales, leucocytes, hématies). Il renferme aussi le sel phosphorique d'une base (base de Schreiner) analogue à la spermine, qui entre dans la constitution des cristaux de Böttcher, signalés par cet auteur dans le sperme desséché. C'est cette base de Schreiner qui donnerait au sperme son odeur particulière. On trouve encore dans le liquide prostatique des rongeurs un ferment, la vésiculase (Camus et Gley) qui a pour propriété de provoquer la coagulation de la sécrétion des vésicules séminales ; c'est grâce à cette coagulation que se forme, à la fin de la copulation, le bouchon vaginal, constaté depuis longtemps par les zoologistes, qui sert à retenir les spermatozoïdes à l'intérieur des voies génitales femelles.

La prostate humaine sécrète une phosphatase très active, d'optimum d'action à $pH = 4,5$ et qui hydrolyse à peu près également l'α- et le β-glycéro-phosphate de sodium (Kutscher et Wolbergs).

U. S. von Euler a récemment (1936) indiqué la présence dans la sécrétion et les extraits de prostate humaine d'une substance qu'il a appelée « prostaglandine » et à laquelle il attribue les propriétés suivantes : elle est vaso-dilatatrice et hypotensive ; elle renforce l'activité de l'intestin et diminue celle de l'utérus isolé. Son action n'est pas sup-

primée par l'atropine. Chez le singe, il a trouvé dans le sperme et les extraits de prostate une autre substance, la « vésiglandine ».

L'évacuation dans l'urètre de la sécrétion prostatique, par les conduits excréteurs, se fait en très peu de temps, presque d'un seul coup, à cause de la disposition des fibres musculaires lisses que nous avons décrites ci-dessus. Pour Exner, la masse musculaire prostatique est d'une telle puissance qu'elle doit aussi participer au processus de l'éjaculation.

La sécrétion du liquide prostatique par les cellules glandulaires, et son excrétion par la contraction des fibres musculaires, est sous la dépendance du système nerveux. L'innervation de la prostate est double ; le nerf érecteur (système parasympathique pelvien) lui fournit des fibres motrices (Eckhard), le nerf hypogastrique (système sympathique) des filets moteurs et sécréteurs (Mislawsky et Bormann). Il faut y ajouter des filets inhibiteurs (Mislawsky, 1927) et vaso-dilatateurs (L. Weekers) qui proviennent des deux sources à la fois.

L'excitation du nerf érecteur chez le chien provoque l'écoulement du liquide prostatique dans l'urètre ; si on prolonge l'excitation, l'écoulement s'arrête. Eckhard en conclut que ce nerf n'est pas véritablement un nerf sécréteur de la prostate, mais qu'il produit, en faisant contracter les fibres musculaires, l'évacuation de la sécrétion accumulée dans les conduits excréteurs.

Mislawsky et Bormann, opérant sur des chiens curarisés, introduisent dans l'urètre, par une boutonnière périnéale, une canule de verre coudée, reliée à un tube de verre long de 400 millimètres, portant une graduation, et rempli jusqu'à un certain niveau avec une solution physiologique de NaCl. L'excitation des nerfs érecteurs provoque d'abord l'ascension rapide du liquide dans le tube, placé verticalement ; puis le niveau reste stationnaire et s'abaisse même lorsque l'excitation a cessé ; ce résultat confirme les expériences d'Eckhard. L'excitation des nerfs hypogastriques fait également monter le niveau du liquide, mais dans ce cas l'ascension est continue, indiquant une sécrétion vraie « tout à fait semblable à celle qu'on observe, par exemple, pour les glandes salivaires ». Les nerfs hypogastriques sont donc bien les nerfs sécréteurs de la prostate, mais ils renferment également des filets moteurs ; après avoir, en effet, provoqué d'abord une sécrétion abondante par l'excitation de ces nerfs, puis paralysé par l'atropine leurs fibres sécrétoires, Mislawsky et Bormann ont vu qu'une nouvelle excitation produisait encore l'évacuation du liquide prostatique, c'est-à-dire un effet tout à fait semblable à celui que donne le nerf érecteur.

L'étude de l'innervation vaso-motrice de la prostate a été faite, chez le chien, par L. Weekers au moyen surtout de la méthode pléthysmographique : l'auteur enregistrait les variations de volume soit de la prostate entière, soit de chacun des deux lobes séparément. Il a constaté que l'excitation des nerfs érecteurs comme celle des nerfs hypogastriques, produisait l'augmentation de volume de la prostate et que même l'excitation unilatérale d'un seul de ces nerfs provoquait une égale aug-

mentation de volume des deux lobes de la glande, ce qui prouve que chacun de ces nerfs fournit des fibres vaso-dilatatrices à la fois au même côté et au côté opposé de la prostate.

Aucun des nerfs qui se rendent à la prostate ne paraît contenir de filets vaso-constricteurs (L. Weekers).

La sécrétion prostatique est continue, mais peu abondante en dehors de l'acte sexuel ; elle s'exagère pendant l'érection et elle est évacuée dans l'urètre postérieur dans le premier temps de l'éjaculation. Elle fait donc partie d'un phénomène réflexe important, dont on vient de décrire les voies centrifuges, en ce qui concerne la prostate elle-même. Quant au centre, situé dans la moelle lombo-sacrée, et aux voies centripètes du réflexe, il n'y a pas lieu d'en parler ici (voir Éjaculation). On rappellera seulement que dans leurs recherches, Mislawsky et Bormann ont observé la sécrétion du liquide prostatique à la suite de l'excitation du bout central d'un nerf hypogastrique, le nerf homonyme du côté opposé étant intact. La même excitation donne encore le même résultat lorsque le ganglion mésentérique inférieur est séparé du reste de la chaîne sympathique, et par conséquent de la moelle lombaire. Ce ganglion joue-t-il, comme on l'a dit, le rôle d'un centre réflexe périphérique ? Il est plus logique d'admettre, d'après les travaux de Langley et Anderson (voir Sympathique), qu'il s'agit d'un « axon-reflex ».

La sécrétion prostatique exerce une action activante sur la motilité des spermatozoïdes. Cette action est due en partie à la dilution du sperme. Les spermatozoïdes immobiles dans le testicule et dans la tête de l'épididyme, présentent, en effet, des mouvements très vifs lorsque le sperme est mélangé soit à du liquide prostatique, soit simplement à une solution physiologique de NaCl, mais la durée des mouvements est sept à dix fois plus longue quand le mélange du sperme est fait avec le suc prostatique. Il y a donc, outre la dilution, une action excitante qui serait due (Steinach, Walker) à la présence dans l'humeur prostatique de substances nutritives spéciales.

La sécrétion prostatique n'est cependant pas une condition essentielle de cette motilité, car on a trouvé (Exner, Nagel, Tournade) des spermatozoïdes animés de mouvements très actifs dans le sperme retiré de la queue de l'épididyme et du canal déférent. Cette motilité acquise par les spermatozoïdes durant leur transit dans l'épididyme serait due (Tournade) à une action excito-motrice exercée par l'épithélium épididymaire. En quantité excessive la sécrétion prostatique paralyserait et détruirait les spermatozoïdes, par suite du développement d'un acide (Luciani) ; toutefois des recherches de Lohnstein portant sur 542 cas ont montré que la réaction de la sécrétion prostatique n'a aucune influence sur leur vitalité.

Indépendamment de leur action sur la motilité des spermatozoïdes, la sécrétion de la prostate et celle des glandes annexes de l'appareil génital, sans être d'une nécessité absolue pour la fécondation (Iwanoff) paraissent favoriser nettement le pouvoir fécondant, par un mécanisme

qui est d'ailleurs encore très mal connu. Des expériences de Steinach (ablation de la prostate et des vésicules séminales) de Walker (ablation de la prostate seule) ont, en effet, montré que chez les animaux ainsi opérés le pouvoir fécondant était ou très affaibli ou complètement supprimé.

L'heureuse influence que la sécrétion prostatique exerce sur la motilité et le pouvoir fécondant des spermatozoïdes fait déjà ressortir le rôle que joue la prostate dans les fonctions sexuelles. Ce rôle se précise encore si l'on examine les rapports qui existent entre le testicule d'une part, et les glandes annexes de l'appareil génital, y compris la prostate, d'autre part. Comme le testicule, la prostate, petite dans l'enfance, se développe considérablement au moment de la puberté, pour atteindre son état parfait vers 25 ou 35 ans. Dans la vieillesse, on la trouve ou atrophiée, c'est le cas le plus fréquent (Simmonds), comme le testicule, ou augmentée de volume. L'hypertrophie peut intéresser les tissus glandulaire, musculaire et conjonctif, quand elle n'est pas due, ainsi qu'on l'a parfois observé, à l'accumulation de sécrétion durcie dans les tubes glandulaires élargis.

Les malformations du testicule s'accompagnent généralement de malformations de la prostate : unilatérales (monorchidie, atrophie ou absence d'un testicule), elles entraînent l'arrêt de développement du lobe prostatique et de la vésicule séminale du même côté ; bilatérales, elles ont pour conséquence l'atrophie de la prostate, au moins dans certains cas, et celle des vésicules séminales, constatée dans toutes les observations (Godart, Launois). Chez certains animaux, il existe une cryptorchidie temporaire, correspondant à la période de repos génital : le testicule et la prostate sont alors en régression et la spermatogénèse ainsi que la sécrétion prostatique sont momentanément supprimées. Les organes reprennent leur volume et ces fonctions réapparaissent avec le réveil de l'activité sexuelle.

La castration dans le jeune âge, chez les animaux (Hunter, Leroy d'Étiolles, Launois, Mendola) ou chez l'homme, empêche le développement de la prostate, qui s'atrophie si l'opération est pratiquée à l'âge adulte (Kirby, Legueu) ; cette atrophie, souvent incomplète et inappréciable macroscopiquement, atteint surtout le tissu glandulaire, ainsi qu'il résulte des observations microscopiques d'Albarran et Motz.

L'angio-neurectomie, c'est-à dire l'excision du cordon à l'exception du canal déférent et de l'artère déférentielle, aurait les mêmes effets que la castration double (Albarran et Motz, Lesin) tandis que la castration unilatérale, ainsi que la résection des deux canaux déférents (Legueu) ne produisent qu'une atrophie peu marquée de la glande prostatique.

Il est bien démontré à l'heure actuelle que l'atrophie prostatique qui succède à la castration (et qui s'accompagne de diminution de volume des vésicules séminales) est due à une déficience hormonale.

En effet, l'administration d'extraits testiculaires à l'animal castré

prévient l'apparition de l'atrophie prostatique ou la guérit rapidement si elle est déjà installée. Cette constatation est tellement nette qu'elle a pu servir de test physiologique pour la caractérisation et la mesure de l'activité de l'hormone mâle.

Le test de guérison de l'atrophie prostatique du rat castré a été utilisé dans ces dernières années notamment par Butenandt, Ruzicka, Laqueur, dans la série des recherches qui ont abouti à l'isolement de l'hormone mâle. Le produit testiculaire le plus efficace semble être le testostérone qui est de deux à cinq fois plus actif que l'androstérone sur la prostate des rats castrés (Deanesly et Parkes). Les esters du testostérone sont encore beaucoup plus actifs que l'hormone libre (Miescher, Wettstein et Tschopp) (1936).

Chez l'animal non castré, l'injection d'hormone mâle produit également une augmentation de volume de la prostate. Il est à noter que l'hormone gonadotrope hypophysaire provoque aussi l'hypertrophie prostatique chez l'animal intact mais reste sans action sur l'atrophie prostatique de l'animal castré ; elle agit donc par l'intermédiaire du testicule (Lower, Engel et McCullagh) (1935).

C'est en se basant sur les observations précédentes, confirmées par les résultats expérimentaux, que les chirurgiens en vinrent à penser que la castration pourrait avoir le même effet sur la prostate hypertrophiée. Ramm, White (1893), précédés d'ailleurs par Sinitzin (1885) et suivis par presque tous les chirurgiens urologues, utilisèrent la castration comme moyen thérapeutique des accidents de l'hypertrophie prostatique ; on fit aussi l'angio-neurectomie et la résection des deux déférents dans le même but. Des résultats favorables furent communiqués aux divers Congrès et Sociétés d'Urologie, et ces interventions jouirent d'abord d'une certaine vogue ; mais les échecs furent nombreux pour une mutilation relativement grave, et l'on renonça bientôt à ces méthodes de traitement.

Il n'y a pas lieu de trop s'étonner de ces échecs, qui n'infirment nullement l'influence qu'exerce le testicule normal sur la prostate. L'hypertrophie prostatique, ou mieux le prostatisme, se développe, en effet, à un âge où l'activité sexuelle diminue, où la fonction du testicule décroît : ne serait-ce pas cette insuffisance testiculaire qui causerait au contraire le prostatisme (avec atrophie ou hypertrophie de la glande) ? Cette opinion soutenue par divers auteurs, en particulier par Rohleder, s'accorde bien avec les résultats favorables obtenus dans le traitement de cette affection par les injections d'extraits testiculaires (Karo, Carnot) ou d'extraits complexes comprenant à la fois testicule, prostate et vésicule séminale, ou même d'extraits prostatiques seulement (Selli, Carnot).

La théorie de l'origine endocrinienne de l'hypertrophie prostatique a connu dans ces dernières années une faveur nouvelle. Elle repose d'ailleurs sur des constatations expérimentales qui paraissent assez probantes.

Lacassagne, en 1933 (1), a étudié chez la souris le comportement de la prostate après des injections répétées de folliculine. Dans un premier stade, les glandes séminales et prostatiques postérieures subissent une régression importante (ce qui expliquerait les résultats négatifs obtenus antérieurement par divers auteurs). A partir du quatrième mois après le début des injections, on constate une hypertrophie de l'épithélium des lobes prostatiques postérieurs, puis une métaplasie épidermoïde se produit et ces glandes se transforment en une véritable tumeur qui est un épithélioma pavimenteux épidermoïde typique. Cette action élective de la folliculine conduit Lacassagne à supposer que les lobes postérieurs de la prostate de la souris dérivent de l'extrémité inférieure des canaux de Müller.

Chez le singe soumis à l'action de la folliculine, Courrier et Gros (2) ont observé une forte hypertrophie de la prostate, par développement du tissu musculaire lisse tandis que l'épithélium reste au repos.

Zuckerman (3) constate également chez le singe que les substances œstrogènes provoquent l'accroissement et l'hypertrophie de l'épithélium de la « loge utriculaire » (rudiment prostatique des canaux de Müller), tandis que les glandes prostatiques vraies ne subissent aucune stimulation. Cette hypertrophie peut être combattue et corrigée chez le singe par l'administration d'hormones mâles (qui, elles, stimulent de façon normale les glandes prostatiques vraies). Il semble donc que les substances œstrogènes et l'hormone mâle possèdent vis-à-vis de la prostate des actions opposées. L'action de l'hormone mâle ne paraît pourtant pas spécifique, puisque la progestérone aurait un effet à peu près identique (Zuckermann et Parkes).

Appuyée sur ces faits positifs, la théorie endocrinienne de l'hypertrophie prostatique peut s'énoncer ainsi :

Normalement il existe dans le sang de l'homme une certaine quantité de folliculine, dont l'origine est encore imprécise. A l'âge où l'hypertrophie prostatique se développe, la fonction du testicule décroît et la formation de folliculine (hormone femelle) l'emporte sur celle de l'hormone mâle. C'est cette folliculine qui provoque le développement des parties femelles de la prostate, c'est-à-dire de l'utricule prostatique qui représente chez l'homme le reliquat des canaux de Müller, formation femelle embryonnaire (Cuneo (4), Zuckermann).

Pour Champy (5), il n'existe pas de déficience de l'hormone mâle chez la plupart des prostatiques et le volume de l'utricule ne dépend pas seulement du taux de la folliculine existant chez le mâle. L'hypertrophie de la prostate serait due à une disproportion entre les différentes hor-

(1) Lacassagne. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 590.
(2) Courrier et Gros. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 686.
(3) Zuckerman. *The Lancet*, 28 novembre 1936 ; voir aussi *Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique*, Baillière et fils, Paris, 1937, p. 398.
(4) Cuneo. *Bull. Acad. Méd.*, 1936, t. CXVI, p. 434.
(5) Champy. *Bull. Acad. Méd.*, 1937, t. CXVII, p. 151.

mones sécrétées par le testicule, celle qui provoque la croissance prostatique prenant le pas sur celle qui provoque la sécrétion de la glande ; le testostérone ne serait pas en cause.

Quoi qu'il en soit, des essais thérapeutiques poursuivis avec différentes préparations d'hormones testiculaires semblent avoir donné des résultats encourageants (Van Cappelen, Cuneo, Zuckerman, Heitz-Boyer, Guy Laroche, etc...).

On a pensé que la prostate exerçait également une action sur le testicule. Les recherches de Serralach et Parès semblent le démontrer : à la suite de la prostatectomie chez le chien, ces auteurs auraient, en effet, observé l'atrophie de cet organe avec suppression de l'éjaculation. Mais leurs résultats ont été contestés par Walker, Papin, Bartrina et ses élèves, Leotta, qui, après la même intervention, n'ont pu constater ni atrophie du testicule, ni modifications de sa structure histologique, ni troubles de l'érection et de l'éjaculation.

L'action de la prostate sur le testicule peut-elle s'expliquer, elle aussi, à côté d'une intervention nerveuse, par la déficience d'une sécrétion interne de la prostate ? Aucun doute ne serait possible s'il était démontré que cette glande possède une fonction endocrine ; mais rien n'est moins prouvé, et depuis le Premier Congrès International d'Urologie (1908) où, dans son rapport sur la Physiologie de la Prostate, Haberern s'exprime ainsi : « Le plus grand pas en avant... fut l'heureuse idée de considérer la prostate comme une glande à sécrétion interne », il faut reconnaître que la question n'a guère avancé.

Serralach et Parès venaient de publier leurs premières recherches expérimentales, à la suite desquelles ils avaient admis l'existence d'une sécrétion interne de la prostate. On peut les résumer de la manière suivante : La prostatectomie chez le chien entraîne, dans une première période, l'atrophie testiculaire accompagnée d'aspermie ; l'ingestion par voie gastrique d'extrait glycériné de prostate (prostatine) réveille la spermatogénèse. Dans une deuxième période, environ 5 à 6 mois après l'intervention, la prostate est régénérée, et la spermatogénèse rétablie. Ces résultats ont été contestés par Bartrina et ses élèves (expériences sur le chien) et Lichtenstern (sur de jeunes rats), et Papin a observé non pas la régénération de la prostate, mais une pseudo-régénération due, soit à la formation de grands kystes, soit à une prolifération de tissu fibreux avec petits kystes.

Il paraît difficile, d'après cela, d'admettre une fonction endocrine de la prostate ; les expériences, plus récentes (1924), de Mendola ne sont guère plus concluantes : ce chirurgien, à la suite de la prostatectomie chez le chien, a remarqué des troubles trophiques cutanés, l'augmentation de la coagulabilité du sang, une éosinophilie assez marquée, et la diminution des pouvoirs de défense antibactérienne. Il croit que la prostate est très vraisemblablement dotée d'une fonction endocrine, dont l'insuffisance provoque ces diverses manifestations, mais il ajoute que l'existence d'une telle sécrétion aurait toutefois besoin d'être « con-

firmée par des recherches ultérieures, spécialement physiologiques, lesquelles malheureusement sont jusqu'ici peu et insuffisamment démonstratives ».

On peut en dire autant des expériences faites avec les extraits prostatiques : Jappelli et Matozzi ont observé une action anticoagulante sur le sang du chien, et des effets toxiques qui se traduisent par la paralysie du centre respiratoire et des troubles de l'appareil cardio-vasculaire. Thaon a signalé, lui aussi, la toxicité de ces extraits et leur action hypotensive et cardio-modératrice. Hallion, Morel et Papin ont constaté la vaso-dilatation pénienne, Dubois et Boulet l'augmentation de volume du cerveau. Ces derniers, précédés d'ailleurs par Ott et Scott, ont vu avec Battez la contractilité vésicale augmenter (extraits de prostate de chien, et de prostate humaine recueillie chez un supplicié, âgé de 20 ans), ce qui a été confirmé sur la vessie isolée par Macht et Matsumoto, qui ont d'autre part obtenu des effets stimulants d'intensité variable sur divers organes génito-urinaires (utérus, trompe de Fallope, uretère, vésicule séminale). L'ingestion d'extrait prostatique desséché active la croissance et la métamorphose des larves de grenouille, de crapaud et de salamandre (Macht) ; les émulsions prostatiques, surtout lorsqu'elles sont injectées en même temps que les émulsions testiculaires, provoquent, d'après Bogolovsky et Korentchevsky, une augmentation notable des échanges azotés et de la diurèse, et par suite exercent une heureuse influence sur l'organisme tout entier. L'amélioration de l'état général, le « rajeunissement » signalés par les cliniciens chez la plupart des sujets prostatectomisés trouveraient leur explication, selon ces auteurs, dans la reprise du fonctionnement normal de la prostate, après l'intervention, le tissu glandulaire cessant d'être comprimé par la tumeur des glandes péri-urétrales. Le même mécanisme avait déjà été invoqué par Dubois et Boulet pour expliquer le réveil de la contractilité vésicale à la suite de la prostatectomie. Il est cependant possible que cette opération supprime une cause d'intoxication de l'organisme, car Legueu et Gaillardot ont montré, par des expériences sur le chien, la grande toxicité des extraits de prostate hypertrophiée, c'est-à-dire d'adénome prostatique.

Comme l'ont fait remarquer Macht et Matsumoto à la suite de leurs recherches sur la vessie, les extraits prostatiques n'exercent cependant pas une influence spécifique sur ce viscère, ni, pourrait-on ajouter, sur d'autres organes ; on sait, d'autre part, quels reproches il y a lieu de faire à la méthode des extraits d'organes dans l'étude des sécrétions internes. Aussi faut-il être réservé dans les conclusions à tirer de ces résultats expérimentaux, et tout ce que l'on peut dire, c'est que l'existence d'une fonction endocrine de la prostate, bien que très vraisemblable, n'est pas suffisamment démontrée par les méthodes employées jusqu'ici pour la rechercher.

La même conclusion paraît s'imposer après lecture des travaux publiés sur cette question depuis 1928 (date de parution de la première édition du volume III de ce *Traité*).

Yamashita (1928) a constaté que la prostatectomie chez le chien amène une chute de l'urée et du glucose sanguins avec augmentation du calcium et de l'albumine, tandis que l'administration d'extraits prostatiques provoque, au contraire, l'augmentation du taux d'urée sanguine et de la glycémie avec diminution des lymphocytes. Il a vu, d'autre part, que l'action de l'insuline est plus marquée chez l'animal prostatectomisé que chez l'animal normal.

Riccitelli (1932) a confirmé que l'injection d'extrait prostatique amène une augmentation de la glycémie et de l'azotémie. Il trouve également des modifications dans la teneur du sang en calcium, potassium et azote.

Enfin nous avons déjà signalé les recherches de von Euler, qui a découvert dans les sécrétions et les extraits de prostate de l'homme, une substance très active qu'il a appelée la « prostaglandine » (1).

Les rapports de la prostate avec les glandes à sécrétion interne, autres que le testicule, seront étudiés et discutés dans un autre chapitre de cet ouvrage (voir Sécrétions internes) ; il en sera de même du rôle de la prostate dans l'occlusion de la vessie et la miction (voir Excrétion de l'urine).

(1) Il m'est impossible de trouver dans les résultats de ces travaux une preuve suffisante de l'existence d'une sécrétion interne de la prostate, que je disais en 1928, et que je crois encore, *très vraisemblable*. C'est d'ailleurs, à très peu près, l'avis de M. Schachter et D. Nadler : « Quant à l'action endocrine de la prostate, les recherches de l'avenir nous diront ce qu'il faut en penser. Nos connaissances actuelles permettent néanmoins de considérer une pareille fonction comme *très probable*. » Ces auteurs partagent donc l' « opinion sceptique » qu'ils semblent me reprocher, et je suis obligé de maintenir en 1938 les réserves, — et non pas les « dénégations », comme disent Sainton, Simonnet et Brouha, — que je formulais déjà en 1928 (Ch. Dubois).

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME III

PHYSIOLOGIE DU FOIE

Par G.-H. ROGER.

PHYSIOLOGIE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES A L'ÉTAT NORMAL

Par M. CHIRAY et I. PAVEL

LES FOIES DES INVERTÉBRÉS

Par L. CUÉNOT

L'EXCRÉTION

Par L. CUÉNOT

PHYSIOLOGIE DES REINS

Par R. RATHERY

L'urine.

Travail du rein.

Facteurs mécaniques de la sécrétion rénale.

Pression de sécrétion. Facteurs physico-chimiques de la sécrétion rénale.

EXCRÉTION DE L'URINE

Par Ch. DUBOIS et G. BRIZARD

PROSTATE

Par Ch. DUBOIS et G. BRIZARD

IMPRIMÉ PAR
BARNÉOUD FRÈRES ET C[ie]
A LAVAL (FRANCE)

